

UNIVERSIDAD DE MURCIA

DEPARTAMENTO: MEDICINA INTERNA

Comparación de la adición de bajas dosis de vitamina K al tratamiento con acenocumarol frente al tratamiento tradicional con acenocumarol sobre la estabilidad del efecto anticoagulante y sus complicaciones. Influencia de los polimorfismos genéticos en la dosis de acenocumarol

D^a. Mónica Martínez Penella

2015

Me gustaría mostrar mi agradecimiento a mis directores de tesis, D. Antonio Javier Trujillo Santos y D. Federico Soria Arcos, por su gran colaboración y paciencia en la realización de este trabajo.

También la ayuda de mis compañeras del Servicio de Farmacia, especialmente a Amelia M^o Chica Marchal, Diana Lacruz Guzman y M^a Carmen Mira Sirvent así como a M^a Dolores Gutiérrez Meca y Fulgencia Carrión Venturo del Servicio de Hematología.

Y muy especialmente dar las gracias a mis padres, Maru y Pepe, y a Richi por apoyarme en todas mis decisiones y confiar en que podía realizar este trabajo.

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS	11
2. INTRODUCCION	15
2.1 Historia de la hemostasia y terapia anticoagulante	17
2.2 Definición, farmacología y características de los antagonistas de la vitamina k	20
2.3 Factores no farmacológicos que influyen en el efecto anticoagulante de los antagonistas de la vitamina K	26
2.3.1 Terapia Anticoagulante Oral y dieta	27
2.3.2 Terapia Anticoagulante Oral y edad	29
2.3.3 Terapia Anticoagulante Oral y alcohol	29
2.3.4 Terapia Anticoagulante Oral y otras situaciones no farmacológicas	30
2.4 Interacciones medicamentosas	30
2.5 Indicaciones de la terapia anticoagulante oral:	34
2.5.1 Fibrilación auricular	34
2.5.2 Síndrome antifosfolípido	43
2.5.3 Enfermedad tromboembolica	45
2.5.4 Prótesis valvular cardiaca	47
2.6 Control óptimo de la terapia anticoagulante oral	49
2.6.1 Dosis de inicio y de mantenimiento	49
2.6.2 Ajustes y Terapias puente	52
2.6.3 Estrategia para mejorar el control de la TAO	55
2.7 Anticoagulantes orales directos	56
2.8 Atención farmacéutica y seguimiento farmacoterapéutico	62
2.9 Farmacogenética	64
3 JUSTIFICACION, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	71
3.1 Justificación	73
3.2 Hipótesis	74
3.3 Objetivo principal	74
3.4 Objetivos secundarios	74
4 MATERIAL Y METODOS	77
4.1 Diseño del estudio	79
4.2 Población a estudio	80
4.3 Criterios de inclusión y de exclusión en el estudio	80
4.4 Atención farmacéutica	82
4.4.1 Seguimiento farmacoterapéutico de pacientes en el estudio	84
4.4.2 Evaluación de la adherencia al tratamiento	86
4.4.3 Evaluación de la satisfacción con la medicación	87

4.5 Acontecimientos adversos	87
4.6 Documentos fuente	88
4.7 Valoración de la eficacia	88
4.8 Control y garantía de calidad	89
4.9 Estudios genéticos de susceptibilidad y de respuesta del tratamiento	90
4.9.1 Muestras	90
4.9.2 Extracción de ADN y cuantificación	90
4.9.3 Genotipado	90
4.9.3.1 Discriminación alélica por sondas Kaspar	90
4.9.3.2 Análisis del genotipo	91
4.10 Análisis estadístico	91
5 RESULTADOS	93
5.1 Características de los pacientes	95
5.1.1 Características basales de los pacientes del estudio	95
5.1.2 Comorbilidades y medicación concomitante	97
5.1.3 Riesgo trombótico	98
5.1.4 Riesgo hemorrágico	100
5.1.5 Consumo de vitamina K en la dieta	101
5.2 Atención Farmacéutica	102
5.2.1 Adherencia al tratamiento	102
5.2.2 Satisfacción con el tratamiento	103
5.2.3 Resultados negativos asociados a la medicación (RNM)	104
5.2.4 Acontecimientos adversos	105
5.2.5 Control del INR y Tiempo en Rango Terapéutico	106
5.2.6 Dosis de acenocumarol en función del control de INR	108
5.2.7 Relación entre la dosis de inicio de acenocumarol y días hasta alcanzar el INR en rango terapéutico	110
5.3 Distribución de los polimorfismos en la población de estudio	112
5.3.1 Distribución genotípica de la población de nuestro estudio	112
5.3.2 Distribución de los polimorfismos entre los grupos de tratamiento	113
5.4 Estudio farmacogenético	116
5.4.1 Estudio genético de la influencia de los polimorfismos del acenocumarol y vitamina K en relación con el tiempo hasta conseguir el primer INR en rango terapéutico para cada grupo de tratamiento	116
5.4.2 Estudio genético de la influencia de los polimorfismos del acenocumarol y vitamina K en relación con el TRT tras el primer INR en rango terapéutico	

	para cada grupo de tratamiento	122
5.4.3	Estudio genético de la influencia de los polimorfismos del acenocumarol y vitamina K relacionados con los mg semanales de acenocumarol necesarios hasta conseguir el primer INR en rango para cada grupo de tratamiento	128
5.4.4	Estudio genético de la influencia de los polimorfismos del acenocumarol y vitamina K relacionados con la dosis semanal de acenocumarol necesaria para mantener INR en rango para cada grupo de tratamiento	134
5.4.5	Estudio genético de la influencia de los polimorfismos del acenocumarol y vitamina K relacionados con la dosis semanales de acenocumarol necesaria para alcanzar INR en rango para cada grupo de tratamiento y según la dosis de inicio de acenocumarol	140
6	DISCUSION	145
	6.1 Factores no genéticos que influyen en la respuesta a los AVK	149
	6.2 Dosis de acenocumarol y suplementación con vitamina K	151
	6.3 Factores genéticos que influyen en la respuesta a los AVK	153
	6.4 Reacciones adversas	161
	6.5 Limitaciones	162
	6.6 Implicaciones en la práctica clínica	162
7	CONCLUSIONES	165
8	REFERENCIAS	169
9	ANEXOS	187

ABREVIATURAS

1. ABREVIATURAS

Las abreviaturas de los convenios de unidades no se incluyen en esta relación al existir normas internacionales aceptadas sobre su uso.

AC: acenocumarol

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

ACO: anticoagulación oral

AIT: accidente isquémico transitorio

ApoE: apolipoproteína E

AVK: antagonista de la vitamina K

Calu: calumenina

CRD: cuaderno de recogida de datos

CYP2C9: isoforma 2C9 del citocromo P450

DTS: dosis total semanal

EP: embolia pulmonar

ETV: enfermedad tromboembólica venosa

FA: fibrilación auricular

FANV: fibrilación auricular no valvular

HGUSL: Hospital General Universitario Santa Lucía

HBPM: heparina de bajo peso molecular

HTA: hipertensión arterial

INR: Ratio Internacional Normalizada

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

PRM: problemas relacionados con los medicamentos

ORM: α -1 glicoproteína ácida o orosomucoide

PROC: proteína C

RIC: rango intercuartílico

RNM: resultados negativos asociados a la medicación

SD: desviación estándar

SFT: seguimiento farmacoterapéutico

SMAQ: cuestionario simplificado de adherencia a la medicación (simplified medication adherence questionnaire)

SNP: polimorfismo de nucleotido único o de un nucleótido (single nucleotide polymorphisms)

TAO: terapia anticoagulante oral

TRT: tiempo en rango terapéutico

TSQM: cuestionario de satisfacción con la medicación. (treatment satisfaction questionnaire for medication)

TVP: trombosis venosa profunda

VKORC1: complejo 1 de la vitamina K epóxido reductasa.

INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

2.1 HISTORIA DE LA HEMOSTASIA Y TERAPIA ANTICOAGULANTE

La hemostasia es el conjunto de mecanismos fisiológicos que mantienen la fluidez de la sangre y la integridad vascular.

Una parte de la hemostasia que comprende la coagulación ha generado mucho interés por parte de los filósofos y científicos a través de la historia. Podríamos dividir las etapas del saber sobre la coagulación en los siguientes periodos: de la época antigua hasta el descubrimiento de la fibrina y de acuerdo a Quick¹, los periodos preclásicos (del descubrimiento de la fibrina hasta 1905), clásico (1905-1934), el de la protrombina (1934-1943) el periodo desde el descubrimiento del quinto factor hasta la descripción de los factores anticoagulantes y el periodo actual iniciado a partir del concepto celular de la coagulación.

De la época antigua al siglo XVIII.

En la época antigua la preocupación del ser humano residía en la explicación del origen de la sangre como esencia de la vida. Sus ideas pueden ser resumidas en cuatro teorías: la del enfriamiento, la del contacto con el aire, la detención del movimiento de la sangre y la pérdida de la fuerza vital².

Periodo preclásico

Al iniciarse el siglo XIX se conocía bien la existencia de la fibrina y se introdujo la participación de varias sustancias en la formación del coágulo. Posteriormente Schmidt² afirmó que la reacción de formación del coágulo era de tipo enzimático y propuso otro término para la sustancia procoagulante: trombina. En este periodo se reconoció el papel del calcio en el proceso de la coagulación.

Periodo clásico

A principios del siglo XX aún prevalecía un gran desconcierto sobre la coagulación de la sangre. Paul Morawitz en 1905 propuso una teoría unitaria² que es la base de la cascada clásica de la coagulación, a partir de los elementos identificados hasta ese momento: fibrinógeno, protombina, calcio y factor tisular. Morawitz propuso que la coagulación de la sangre ocurre en dos etapas. La primera era la conversión de protombina a trombina mediante la acción del factor tisular en

presencia de calcio y la segunda mediante la conversión de fibrinógeno a fibrina gracias a la acción de la trombina³. JanMacLean descubrió el anticoagulante heparina en 1916⁴.

Periodo de la protrombina

A mediados de la década de 1930 se identificó la vitamina k como la vitamina de la coagulación. Armand Quick (1894-1978) desarrolló un método de laboratorio para reproducir la teoría de la coagulación de Morawitz. Debido a que solo se conocían 4 factores de la coagulación, se pensaba que el proceso se iniciaba al activar la protrombina, lo que explica el nombre con el que aún se conoce esta prueba de coagulación (tiempo de protrombina o TP). La nueva prueba permitió entender la función de la vitamina k y las enfermedades hemorrágicas, así como vigilar el tratamiento de los anticoagulantes orales recién descubiertos. Aún hoy el TP es la prueba de coagulación que se realiza con más frecuencia.

Edad de oro de la coagulación

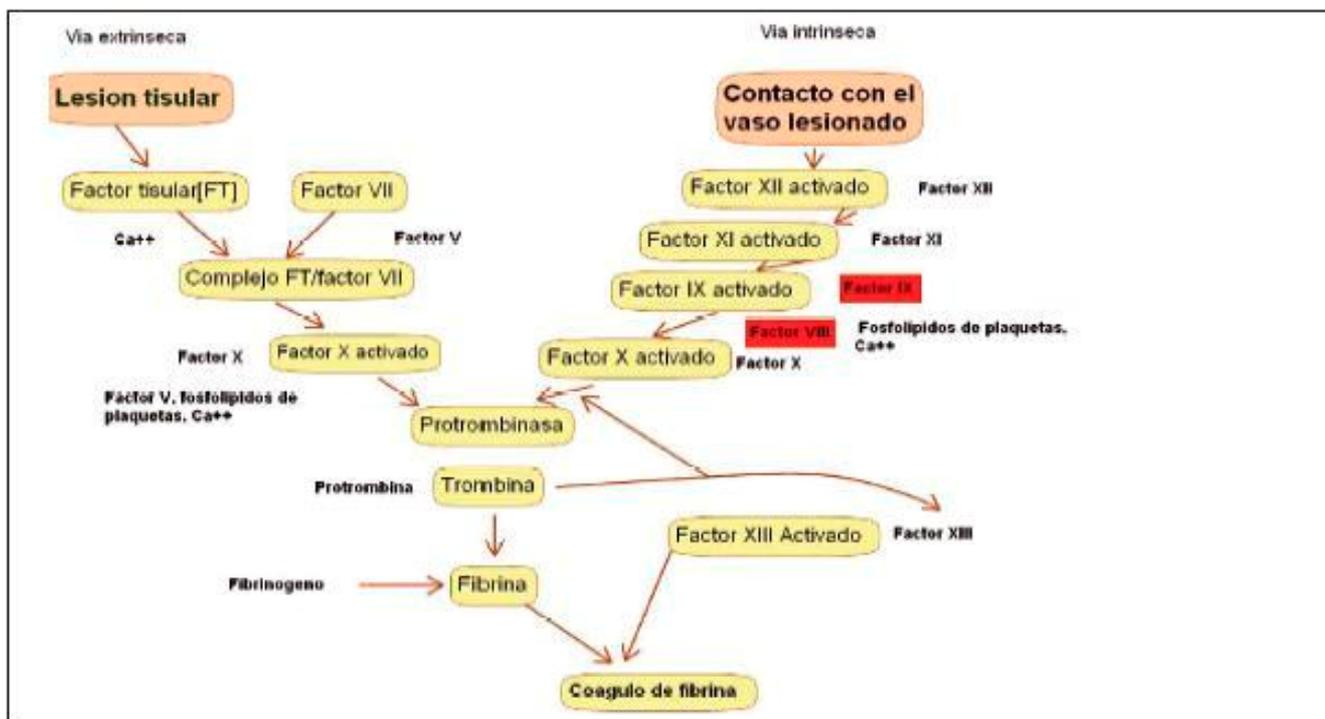
Se inicia la etapa del descubrimiento de los factores de la coagulación, designando los factores I a IX. En cuanto al mecanismo fisiológico por el que operan los factores de la coagulación, Fischer, desde 1935, describió el proceso como una reacción en cadena después de que se pierde el contacto con el factor tisular y permite continuar la reacción hasta generar la suficiente cantidad de fibrina y consolidar el coagulo hasta hacerlo muy firme mediante la retracción. Este concepto continúa siendo fundamental en la moderna concepción de la coagulación. En 1964 dos grupos de investigadores concibieron una serie de reacciones enzimáticas secuenciales, en las que el producto de una serie activa a la siguiente, y la compararon a una reacción en cascada. El modelo establecía que la coagulación se inicia de dos maneras. Una por activación del factor de contacto (XII), a lo que se le denominó vía intrínseca, y otra a través del factor VII y el factor tisular, a lo que se le denominó vía extrínseca. Ambas vías conducen a la activación del factor X hasta generar fibrina, a lo que se llamó vía común. Posteriormente se describieron los sistemas de regulación de la coagulación, los anticoagulantes naturales como la antitrombina III, proteína C y S.

Se corroboró que el principal mecanismo que inicia la coagulación es el complejo del factor tisular unido a los fosfolípidos y al factor VII activado (convertina) y que todas las reacciones que siguen ocurren en la superficie celular para generar trombina. A este mecanismo se le ha denominado vía del factor tisular o vía primaria y a la activación por contacto fue llamada vía accesoria. Surgieron

nuevas propuestas como el modelo de coagulación basado en la célula, descrito por Maureen Hoffman en 2001 y que se aproxima a la forma de pensamiento actual⁵.

Una vez recorridas las diferentes épocas del pensamiento científico que rodea el concepto de la coagulación, su fisiología, su balance y todo su proceso, nos encontramos frente al concepto actual, a sus complejos mecanismos y a cada uno de los elementos que mantiene los fenómenos biológicos en equilibrio para un fin específico. El proceso se desarrolla por etapas con la intervención reglada de los 12 factores de la coagulación más varios cofactores. La mayor parte de las proteínas de la coagulación son enzimas proteasas séricas y los factores II, VII, IX, X, proteína C y proteína S dependen de la vitamina K. En cada etapa un factor inactivo de la coagulación es sometido a una proteólisis limitada, transformándose en una enzima activa que actúa sobre el factor de la etapa siguiente activándolo y así sucesivamente hasta la formación de la fibrina polimérica. Esta cascada de la coagulación puede iniciarse por 2 vías (Figura 1). La vía intrínseca que es aquella en la que la activación se inicia en el torrente sanguíneo y todos los factores están presentes en la circulación, o la vía extrínseca, que se activa a partir de la tromboplastina tisular (proteína fosfolipídica de tejidos). Ambas vías concurren a la etapa de activación del Factor X⁶.

Figura 1. Cascada de la coagulación



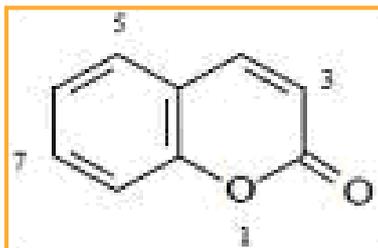
Historia de los anticoagulantes clásicos

En 1933 el Dr. Link descubrió que el dicumarol era la sustancia química que producía el trastorno hemorrágico en el ganado encontrándose esta en ciertas alfalfas silvestres utilizadas como pasto. Hacia 1929 Dam aisló el principio que revertía este proceso y lo denominó vitamina K por el efecto en la coagulación (koagulation)^{7,8}. Más tarde el Dr. Link desarrolló un principio activo muy estable relacionado con el dicumarol, al cual denominó Warfarin por las iniciales de su equipo (**Wisconsin Alumnae Research Foundation Coumarin**) que fue utilizado como raticida. También se conoció la estructura química de la vitamina K y se confirmó que esta podía contrarrestar el efecto anticoagulante de la dicumarina. Fue en 1978 cuando se conoció que la Warfarina inhibe la acción del complejo enzimático epóxido reductasa, con la que inactiva a la vitamina K en los microsomas hepáticos y evita la gamma carboxilación de los factores de la coagulación II, VII, IX, y X para su conversión en factores biológicamente activos. Finalmente al comenzar este nuevo milenio se focalizaron tres líneas de investigación en relación con fármacos anticoagulantes: disminución de la generación de trombina mediante inhibidores específicos de factor X, bloqueo directo de la trombina y nuevos antagonistas de la vitamina K. Es así como han surgido nuevos anticoagulantes para utilizar por vía parenteral y oral.

2.2 DEFINICION, FARMACOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS DE LOS ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K.

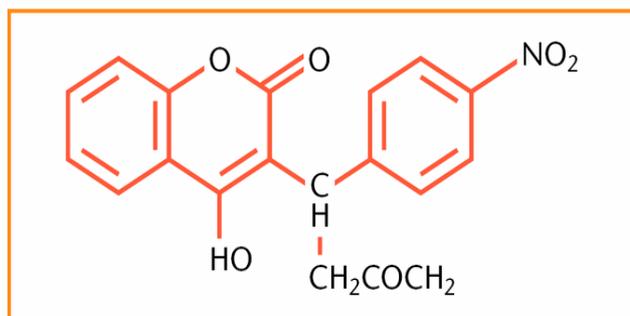
Los antagonistas de la vitamina K (AVK) también son conocidos como derivados cumarínicos y anticoagulantes orales clásicos. Los AVK provienen de la cumarina que es un compuesto químico que posee el esqueleto de un anillo bencénico unido a un solo oxígeno⁹ (figura 2). En plantas, los derivados de la cumarina, como el dicumarol, se encuentran en los tegumentos de las semillas, frutos, flores, raíces, hojas, y tallos, aunque la mayor concentración se encuentra en general en frutos y flores.

Figura 2. Estructura química de las cumarinas (2*H*-1-benzopiran-2-ona)



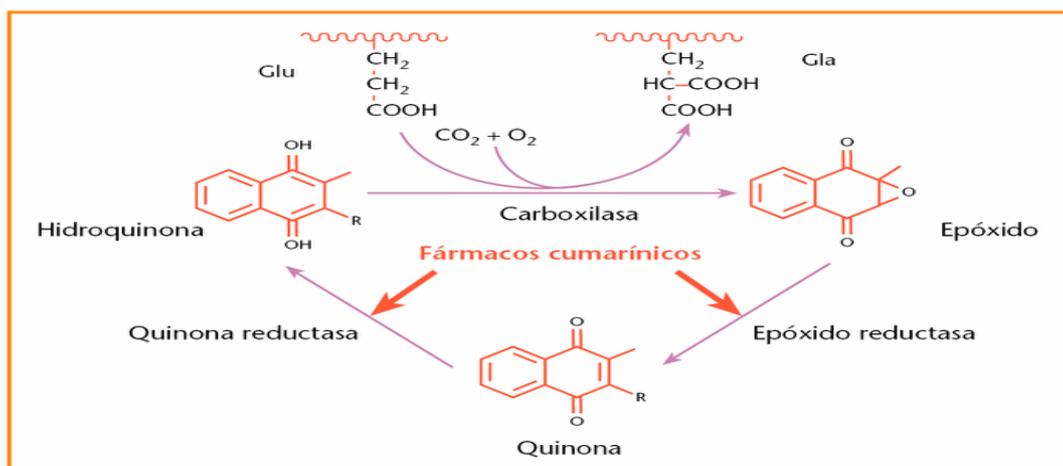
El acenocumarol, (Figura 3) es un derivado de la 4-hidroxicumarina que forma parte del grupo de los anticoagulantes orales de la vitamina K (clasificación Anatómica, Terapéutica, Química: B01AA)

Figura 3. Estructura del acenocumarol



Los AVK son un grupo de fármacos cuya función anticoagulante se produce al inhibir la quinona reductasa y la vitamina K-epóxido reductasa, enzimas encargadas de reducir el epóxido de la vitamina K (inactivo) a la hidroquinona (vitamina K activa). Esta última actúa como cofactor de la gammaglutamilcarboxilasa que carboxila los residuos de ácido glutámico, localizados en los factores de coagulación II (protombina), VII, IX, X y en la proteína C y S y los transforma en carboxiglutámico. Esta transformación dota a las proteínas de la capacidad de fijarse en la superficie de fosfolípidos si hay iones de calcio¹⁰ (figura 4). Con los AVK los factores de la coagulación al no ser capaces de unirse al calcio, causan un deterioro de la fijación de los factores a las membranas y de la adopción de la configuración adecuada.

Figura 4. Mecanismo de acción de los anticoagulantes cumarínicos.



En este grupo de fármacos destacan la warfarina (el más utilizado en EE.UU) y el acenocumarol (más utilizado en España) también se encuentra dentro de este grupo el fenprocumón (utilizado en algunos países de Europa) y la fenindiona.

Tanto la warfarina como el acenocumarol poseen un carbono asimétrico por lo que son ópticamente activos y pueden existir en dos formas de estructura diferente: la S (-) y la R (+). La síntesis de estos compuestos origina productos racémicos con cantidades idénticas de cada enantiómero, pero en el organismo cada forma puede mostrar una potencia de actividad y una cinética diferentes. El enantiómero S (-) de la warfarina es 2-5 veces más potente que el respectivo R (+), mientras que el R (+) acenocumarol es más potente que el S (-) en parte debido a causas cinéticas⁹. En la tabla 1 quedan reflejadas las características farmacocinéticas de los principales AVK.

Se administran por vía oral y se absorben rápida y casi completamente en el aparato gastrointestinal. Se metabolizan intensamente a nivel hepático a través del CYP2C9 presentando esta mezcla racémica diferentes velocidades de metabolización y muchas variaciones de un individuo a otro. Pasan a la leche materna en cantidades prácticamente no detectables y atraviesan la barrera placentaria. La eficacia y seguridad están estrechamente relacionadas con la respuesta anticoagulante que se consigue. Debido a que la relación dosis-respuesta varía en gran medida entre los individuos, deben controlarse estrechamente las dosis para evitar la sobredosificación o infradosificación. El seguimiento de laboratorio se lleva a cabo midiendo el tiempo de protombina

(TP). El TP responde a la disminución de los cuatro factores de coagulación procoagulantes dependientes de la vitamina K (protombina y factores VII, IX y X), que se reducen en tasas proporcionales a sus semividas respectivamente. Durante los primeros días de terapia, el TP responde principalmente a la reducción del factor VII, que presenta una semivida de tan solo unas seis horas (h)¹¹. Sin embargo, el efecto anticoagulante pleno no se produce hasta la reducción de los factores X (40h) y II (60 h), por lo que el proceso puede requerir varios días. Otra de las características del acenocumarol es que sólo el 0,12-0,18% de la dosis se excreta inalterado en la orina. La excreción acumulativa de metabolitos y de sustancia activa inalterada durante 8 días se eleva al 60% de la dosis en la orina y al 29% de la dosis en las heces.

Hay que tener precaución en pacientes con función hepática limitada, también con trastornos que afectan a la absorción gastrointestinal ya que pueden alterar el efecto anticoagulante de AVK.

Tabla 1. Características farmacocinéticas de los principales AVK

	Tmax	Unión a proteínas	Semivida	Efecto Máximo	Duración del efecto
	(h)	(%)	(h)	(h)	(días)
Acenocumarol	1-3	97	5-9 ¹	36-48	1,5-2
Fenprocumón	9-14	99	96-216	48-72	7-14
Warfarina	3-9	99	30-40	36-72	4-5

¹ La forma R (+) se elimina unas 10 veces más lentamente que la S (-).

En España el acenocumarol está comercializado como Sintrom® comprimidos 1 y 4 mg (fraccionables) y según queda recogido por la Agencia Española del Medicamento en su ficha técnica. Su indicación terapéutica es el tratamiento y profilaxis de las afecciones tromboembólicas¹², dentro de las cuales podemos destacar: trombosis venosa profunda, tromboembolismo, embolia pulmonar, fibrilación auricular, profilaxis de tromboembolismo asociado a prótesis valvulares cardiaca mecánica y bioprotésicas, tromboembolismo cerebral.

En el tratamiento anticoagulante hay una elevada variabilidad inter e intraindividual debido a su estrecho margen terapéutico, su gran unión a proteínas plasmáticas, al gran número de interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, a la influencia de la dieta y a las posibles complicaciones derivadas del tratamiento. Por esta razón se debe individualizar la dosis diaria mediante la determinación seriada del tiempo de protombina expresado en INR (razón normalizada internacional) para que los resultados interlaboratorios sean equiparables. El INR es un método de estandarización de los tiempos de protombina obtenidos en distintos laboratorios. El INR se obtiene dividiendo el tiempo de protombina del paciente por el control y elevándolo al Índice de Sensibilidad Internacional (ISI). Se conoce el ISI para cada reactivo de laboratorio empleado para el tiempo de protombina y se ajusta al tiempo de protombina para las distintas sensibilidades de los reactivos. La tromboplastina de la OMS tiene un ISI de 1,0. Al utilizar el INR en vez del tiempo de protombina se ha conseguido una vigilancia más estricta y un mejor ajuste de las dosis de cumarínicos.

Los límites estándar de INR en la mayoría de situaciones son de 2-3, pero en pacientes que son portadores de prótesis valvulares cardíacas los límites del INR deben ser de 2,5 a 3,5¹¹.

Los AVK poseen unas características que limitan su utilización y seguimiento con respecto a otros fármacos. Entre ellas destacan:

- Poseer un margen terapéutico estrecho (escasa separación entre la dosis insuficiente y la excesiva)
- Respuesta terapéutica lábil
- El tiempo de protombina no mide exactamente su acción
- Las complicaciones están relacionadas con características de los pacientes.
- Presentan frecuentemente interacciones (medicamentosas, dietéticas....)
- Requieren una estrecha continua y prolongada comunicación médico-paciente.

Como efectos secundarios de los AVK se han comunicado hemorragias en diversas partes del organismo¹² en función de la intensidad de la terapia, la edad del paciente y la naturaleza de la enfermedad base, pero no en función de la duración de la medicación. Alguna vez también se han

descrito molestias gastrointestinales (inapetencia, náuseas, vómitos), reacciones alérgicas en forma de urticaria, dermatitis y fiebre así como caída reversible del cabello. También se han dado a conocer casos aislados de necrosis cutáneas hemorrágicas (relacionadas generalmente con un déficit congénito de proteína C) y de lesiones hepáticas.

En cuanto a la intoxicación por este grupo de fármacos, las dosis únicas, aunque sean muy altas, no suelen ser peligrosas, el empleo continuado de dosis diarias mayores que las requeridas para la terapéutica puede dar lugar a manifestaciones clínicas de sobredosis. La sensibilidad individual a los anticoagulantes orales, la cuantía de la sobredosis y el periodo de tratamiento constituyen factores decisivos para la aparición y la gravedad del cuadro de intoxicación. El cuadro clínico se caracteriza principalmente por la aparición a los 1-5 días de hemorragias en diversos órganos. Otros síntomas son taquicardia, hipotensión y trastornos de la circulación periférica a consecuencia de la pérdida de sangre, así como náuseas, vómitos, diarrea y dolores abdominales espasmódicos. En las pruebas de laboratorio puede comprobarse un valor de INR alto, prolongación considerable del tiempo de tromboplastina y trastornos de la gamma-carboxilación de los factores II, VII, IX y X. La vitamina K es capaz de contrarrestar, generalmente a las 3-5 horas, la inhibición causada por los AVK de la gamma-carboxilación hepática de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K.

En caso de sobredosis se tendrá en cuenta el tiempo de tromboplastina; si éste es normal se podrá eliminar parcialmente la sustancia activa induciendo el vómito, efectuando un lavado de estómago y administrando carbón activado, un laxante de efecto rápido o colestiramina. En caso de INR elevado y presencia de hemorragias clínicamente insignificantes, normalmente se puede solucionar reduciendo de forma transitoria la dosis del AVK. Para un INR entre 6 y 10 se tarda aproximadamente 1 día en bajar el INR a 4 con el acenocumarol, debido a su corta vida media^{13,14}. Si las hemorragias son moderadas, se administrarán 2-5 mg de vitamina K por vía oral y en el caso de hemorragias intensas, se inyectarán 1-10 mg de vitamina K por vía intravenosa muy lenta (no más de 1 mg por minuto), administrándose dosis adicionales (hasta 40 mg diarios como máximo) a intervalos de cuatro horas.

Si sobreviene una hemorragia con peligro mortal, puede abolirse inmediatamente el efecto del tratamiento con AVK mediante la infusión intravenosa de concentrados de plasma congelado (cada vez más en desuso), complejo de protombina concentrado o factor VIIa recombinante para

reemplazar los factores de coagulación II, VII, IX y X deficitarios. Para mantener los efectos de estos complejos, con una vida media relativamente corta, se suelen combinar con vitamina K (5-10 mg) por vía intravenosa lenta, ya que al ser una situación de emergencia el inicio de acción es más rápida que la vía oral^{15,16,17}.

Este grupo de fármacos se clasifica según la FDA para el riesgo en el embarazo en la categoría X, pudiendo estar relacionados con malformaciones congénitas del embrión y complicaciones hemorrágicas, por lo que no deben administrarse en mujeres embarazadas. Su administración antes de la semana 12 se acompaña de riesgo de embriopatía cuyas lesiones más características son la hipoplasia nasal y alteraciones epifisarias^{18,19}. Se desaconseja su uso durante todo el embarazo.

2.3 FACTORES NO FARMACOLÓGICOS QUE INFLUYEN EN EL EFECTO ANTICOAGULANTE DE LOS ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K.

La atención al paciente anticoagulado ha aumentado numéricamente en los últimos años de una forma desmesurada. Actualmente, en España se estima que la prevalencia de los enfermos anticoagulados se aproxima al 1% de la población^{20,21}. El aumento de supervivencia media de la población y sobre todo el incremento de las indicaciones terapéuticas de los anticoagulantes orales, principalmente en la fibrilación auricular, justifican estas cifras²².

La terapia anticoagulante oral (TAO) presenta unas características especiales que hacen necesario un cuidadoso control de su dosificación y una continua vigilancia clínica. La necesidad de realizar un control periódico de la dosis de anticoagulantes orales es ineludible, por la gravedad de las complicaciones (hemorragia y tromboembolia) que puede generar la mala dosificación y por la gran variabilidad individual de la dosis necesaria en función de diversos factores incontrolables (edad, sexo, dieta....) y otros factores que relativamente pueden controlarse como los relacionados con las interacciones medicamentosas, ya sean de la medicina tradicional o de las llamadas medicinas alternativas (la homeopatía y la medicina naturista). La dosis necesaria para conseguir niveles de anticoagulación terapéuticos es individual, ya que depende tanto de factores genéticos como no genéticos.

Con un estricto control del tratamiento anticoagulante se ha observado que se consigue que un 64% del periodo de anticoagulación el INR se halle en el rango terapéutico en los estudios de cohortes²³, mientras que en muchos ensayos clínicos²⁴ solo se llega al 42%.

Existen diferentes situaciones no farmacológicas que pueden alterar el control de la TAO clásica con AVK:

2.3.1. Terapia anticoagulante oral y dieta

La vitamina K es una vitamina liposoluble esencial para el funcionamiento de varias proteínas involucradas en la coagulación sanguínea. Hay dos formas naturales de vitamina K vitamina K1 y vitamina K2. La vitamina K1, también conocida como fitoquinona, es sintetizada por plantas y es la forma predominante en la dieta. La vitamina K2 proviene de fuentes animales y de la síntesis de bacterias intestinales. Si se modifica el aporte de vitamina K, por cambios nutricionales importantes o por alteración de la flora, varía la eficacia de la TAO, ya que disminuye la activación de los factores de la coagulación, al ser la vitamina K un cofactor para una enzima que cataliza la carboxilación del aminoácido ácido glutámico. La recomendación en los pacientes con TAO con respecto a la vitamina K, es la de aportar 80-100 microgramos/día^{25,26} de forma más o menos constante y evitar así las fluctuaciones de los valores de la anticoagulación²⁷. Se ha demostrado que el INR es especialmente sensible a los cambios de la vitamina K cuando la ingesta de esta es baja²⁸.

Para pacientes en tratamiento con AVK es importante conocer cuáles son las fuentes alimentarias que contienen cantidades de vitamina K e intentar llevar un control de su consumo, con el fin de no interferir en la acción del anticoagulante. Los vegetales de hoja verde sobre todo y algunos aceites vegetales (de soja, semilla de algodón, y oliva) son los principales contribuyentes de vitamina K dietética. La hidrogenación de aceites vegetales podría disminuir la absorción y el efecto biológico de la vitamina K dietética. En la tabla 2 se detallan alimentos de elevado contenido en vitamina K.

Para mantener concentraciones constantes de vitamina K en sangre se recomienda una dieta mediterránea variada y evitar la ingesta excesiva de vegetales de hojas verdes, como té verde, espinacas, coles de bruselas, col, brócoli, coliflor, endivias, lechuga, tomate verde y guisantes. Si se realizan cambios drásticos en la dieta (iniciar o suspender régimen de adelgazamiento, dieta por problemas metabólicos como en la diabetes mellitus, o la hipercolesterolemia, etc.) puede influir

en el aporte dietético de vitamina K y por consiguiente en el control adecuado del INR, por lo que se aconseja en estos casos avisar al facultativo responsable de la TAO para que ajuste la dosis.

Tabla 2. Alimentos ricos en vitamina K y cantidad que aportan²⁹

Alimento	Porción	Vitamina K (µg)
Aceite de oliva	1 cucharada	8.1
Aceite de soja	1 cucharada	25.0
Mayonesa	1 cucharada	3.7
Brócoli, cocido	1 taza (picado)	220
Col rizada, cruda	1 taza (picado)	547
Espinaca, cruda	1 taza	145
Lechuga rizada (verde), cruda	1 taza (picado)	62.5
Acelga, cruda	1 taza	299
Berro, crudo	1 taza (picado)	85
Perejil, crudo	1/4 taza	246
Espárragos	4 tallos	48
Aguacates	1 taza	30-48
Guisantes	½ taza	21
Col de bruselas	1 taza	219
Endivias	1 taza	116
Nabos	1 taza	138
Mostaza, cruda	1 taza	265
Margarina	1 taza	211
Té verde	10 gramos	96

Existen estudios realizados con acenocumarol y warfarina que demuestran que una dieta muy rica en vitamina K, superior a 250 microgramos/día, frente a una dieta con aporte controlado de

vitamina K produce un descenso importante en los niveles de INR, circunstancia que aumenta el riesgo de embolias o trombosis. Si por el contrario las concentraciones de vitamina K disminuyen, se produce un aumento de los niveles de descoagulación (INR alto) y se incrementa el riesgo de hemorragia. Esto sugiere que una dieta con aporte controlado de vitamina K podría ser eficaz para mejorar el porcentaje de determinaciones de INR en rango terapéutico^{30,31}.

2.3.2 Terapia anticoagulante oral y edad

Cuando se prescriben fármacos con un estrecho intervalo terapéutico, como es el caso de la warfarina o el acenocumarol, los cambios que se producen en el metabolismo, eliminación renal, etc... debido a la edad, tienen mayor relevancia en el efecto anticoagulante. Los anticoagulantes orales son más susceptibles de producir procesos hemorrágicos en los mayores de 75 años como consecuencia de la menor capacidad de eliminación de estos fármacos así como del aumento de la fragilidad vascular, de la reducción de la síntesis hepática de factores de coagulación y a la mayor eliminación de vitamina K. Las dosis requeridas de los AVK disminuyen con la edad³², con una importante variación desde los 30 a los 80 años. En un estudio prospectivo realizado por Andrew et al³³ se observó que a menor edad se precisaba mayor dosis de warfarina.

El impacto de la edad sobre el riesgo de sangrado sistémico sigue siendo controvertido: hay informes que avalan que el riesgo aumenta con ésta^{34,35}, pero estudios más recientes no han encontrado esta asociación^{36,37}. En cambio, está demostrado que el riesgo de hemorragia intracraneal sí que se incrementa con la edad³⁸. Con respecto a los niveles de INR, se ha observado que en los pacientes mayores de 70 años el riesgo de hemorragia se incrementa cinco veces cuando el INR es superior a 4³⁹.

2.3.3 Terapia anticoagulante oral y alcohol

La ingesta aguda y crónica de alcohol puede alterar la farmacodinamia y farmacocinética de otros fármacos, dado que es un inductor del metabolismo hepático de los anticoagulantes orales, produciendo así oscilaciones importantes en el INR. La ingesta de pequeñas cantidades de alcohol es muy improbable que interaccione con los anticoagulantes orales, por lo que no se considera necesario tomar ninguna medida especial en esos pacientes. Sin embargo, en caso de pacientes con antecedentes de hepatopatía o que ingieren grandes cantidades de alcohol, es recomendable

indicar la supresión de dicha ingesta y realizar un estrecho seguimiento de los INR, ya que las oscilaciones son importantes⁴⁰.

2.3.4 Terapia anticoagulante oral y otras situaciones no farmacológicas

Con respecto a la TAO y estrés en humanos existen pocos datos⁴¹, aunque sí se han descrito algunos casos de aumento del INR cuando existe una situación de estrés. Cuando se ha resuelto dicha situación, el INR vuelve a los valores anteriores. El mecanismo por el que se produce este aumento en el hombre es desconocido.

En cuanto a la TAO y cambios estacionales, las variaciones de INR se explican más por los cambios dietéticos sobre todo en primavera y verano, con una dieta más rica en verdura en forma de ensaladas, alimentos con gran cantidad de vitamina K⁴², más que con los propios cambios estacionales.

Otra situación que puede alterar el control de la TAO es la medicina alternativa (naturista u homeopática) donde la falta de estandarización de estos productos introduce más variables en la evaluación que hacen más difícil estudiar la importancia de su uso coadyuvante a fármacos de la medicina clásica. Se ha descrito que la toma de hierbas o productos naturales como ajo o perlas de ajo⁴³, Ginkgo biloba⁴⁴, Ginseng⁴⁵, te verde⁴⁶, Hypericum o hierba de San Juan^{47,48}, soja⁴⁹ pueden alterar las concentraciones tanto de warfarina como del acenocumarol, alterando el INR.

2.4 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las interacciones de otros fármacos con la TAO suponen una de las principales causas de desestabilización del tratamiento anticoagulante, si bien para un gran número de fármacos no se han efectuado estudios específicos que analicen su posible interacción medicamentosa. La mayoría de las interacciones están documentadas sobre un reducido número de casos o sobre casos aislados. Esto dificulta enormemente la toma de decisiones acerca de la posible interacción de un fármaco determinado con el TAO. En muchos casos, el mecanismo de acción por el cual se produce la interacción se desconoce o solo se conoce parcialmente y si se añade que la interacción de otros fármacos de un mismo grupo no ha sido estudiada se aumenta la dificultad de elección de un fármaco alternativo.

Otro problema adicional radica en que los pocos estudios que han analizado las interacciones farmacológicas se han realizado sobre todo con warfarina y no con acenocumarol, con lo cual se ha tenido que asumir que la posible interacción afecta por igual a ambos anticoagulantes orales. Aunque hay una gran cantidad de interacciones con estos TAO, es necesario restringirlas a las que clínicamente han demostrado tener una clara repercusión. Estas interacciones pueden clasificarse según su mecanismo de acción en:

-Interacciones farmacodinámicas: pueden manifestarse como sinergismo o antagonismo de la acción anticoagulante, sin modificar las concentraciones plasmáticas ni los parámetros farmacocinéticos. Entre ellas destaca las causadas por alteración de la flora intestinal que sintetiza vitamina K con la consiguiente potenciación de la actividad anticoagulante como algunos antibióticos, esteroides anabolizantes y medicamentos que afectan a la función tiroidea^{50,51}. También es de tipo farmacodinámico la acción sinérgica que se produce por interacción con otros medicamentos que también disminuyen la coagulación, como la heparina y los salicilatos²².

-Interacciones farmacocinéticas: son consecuencia de la alteración de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción. Entre ellas destacar la causada por desplazamiento de la unión del acenocumarol a las proteínas plasmáticas (fluorquinolonas, diflunisal, etc.) y las consecuencias de la inhibición o inducción del sistema enzimático responsable de su metabolismo como las enzimas de CYP2C9, en el caso del acenocumarol, por ejemplo, miconazol, amiodarona,^{50,51,52} entre otros.

Las interacciones de mayor relevancia clínica se muestran en la tabla siguiente:

Tabla 3. Interacciones más relevantes con Acenocumarol (AC)

Medicamento	Resultado	Mecanismo	Observación/recomendación
Acetilsalicílico /salicilatos ⁵³	Aumento del efecto anticoagulante	Múltiple	Evitar en lo posible; de ser necesario reducir un 30% la dosis de AC
Amiodarona ⁵³	Aumento del efecto anticoagulante	Disminución del metabolismo de AC	Interacción con elevada significación clínica, reducir dosis de AC a ½ ó ¼
Amoxicilina ^{53,54}	Aumento del efecto anticoagulante	No establecido	En un estudio se observó un aumento significativo del riesgo de hemorragia.
Azatioprina ⁵⁵	Disminución del efecto anticoagulante	Aumento del metabolismo de AC	Se metaboliza a mercaptopurina; se recomienda vigilar INR, aumentar dosis de AC.
Bezafibrato ⁵³	Aumento del efecto anticoagulante	No establecido	Reducir un 20% la dosis de AC
Cefaclor ⁵³	Aumento del efecto anticoagulante	Múltiple	Las comunicaciones de interacción son escasas
Cefonicida ⁵⁶	Aumento del efecto anticoagulante	No establecido	Se ha descrito la interacción como posible. Vigilar
Cetirizina ⁵³	Aumento del efecto anticoagulante	Desplazamiento de proteínas plasmáticas	Se ha descrito algún caso en Insuficiencia renal
Ciclosporina ^{22,55}	Aumento del efecto anticoagulante	No establecido	Vigilar y reajustar dosis de AC y de ciclosporina
Claritromicina ⁵³	Aumento del efecto anticoagulante	Disminución del metabolismo de AC	Interacción de comienzo rápido. Vigilar el INR al iniciar la terapia
Cloranfenicol ⁵³	Aumento del efecto anticoagulante	No establecido	Evitar si es posible; vigilar INR y reducir dosis de AC
Contraceptivos orales ⁵³	Aumento del efecto anticoagulante	No establecido	Se han descrito 12 casos, en pacientes tratadas con etinilestradiol+levonorgestrel
Diclofenaco ^{22,53,57}	Aumento del efecto anticoagulante	Erosión gástrica e inhibición de agregación plaquetaria	Para algunos autores es uno de los AINEs de elección, sin embargo se ha observado aumento en el riesgo de hemorragias
Diflunisal ⁵³	Aumento del efecto anticoagulante	Múltiple	Vigilar y ajustar dosis de AC
Digoxina ⁵⁰		No establecido	Disminución de niveles de digoxina. Vigilar niveles
Eritromicina ⁵³	Aumento del efecto anticoagulante	Disminución del metabolismo de AC	La interacción se ha establecido aunque parece manifestarse en escasos pacientes
Fenitoina ⁵³	Aumento del efecto anticoagulante	No establecido	Vigilar los niveles plasmáticos de fenitoina e INR. Ajustar dosis de ambos

Fluconazol ⁵³	Aumento del efecto anticoagulante	Disminución del metabolismo de AC	Comunicación de caso de hemorragia intracraneal. Vigilar y ajustar dosis de AC
Fosinopril ⁵⁸	Aumento del efecto anticoagulante	No establecido	Se ha descrito algún caso de hemorragia por interacción con AC
Ibuprofeno ^{22,57}	Aumento del efecto anticoagulante	Erosión gástrica e inhibición de agregación plaquetaria	Algunos autores lo consideran uno de los AINEs más seguros. Un estudio ha demostrado un aumento significativo del INR. Vigilar, ajustar dosis de AC
Metilprednisolona ⁵⁷	Aumento del efecto anticoagulante	No establecido	Vigilar INR
Miconazol ^{53,59,60}	Aumento del efecto anticoagulante	Disminución del metabolismo de AC	Interacción con miconazol (oral, vaginal, tópico) con aumento significativo del efecto anticoagulante. Vigilar y ajustar dosis de AC
Naproxeno ^{22,57}	Aumento del efecto anticoagulante	Erosión gástrica e inhibición de agregación plaquetaria	Algunos autores lo consideran uno de los AINEs más seguros. Un estudio ha demostrado un aumento significativo del INR. Vigilar, ajustar dosis de AC
Omeprazol ^{53,61}	Aumento del efecto anticoagulante	No establecido	Vigilar, sustituir por un agente antiulceroso anti H-2 si fuese necesario
Paracetamol ^{53,62}	Aumento del efecto anticoagulante	No establecido	Vigilar. Administrar paracetamol en tratamientos cortos sin superar 2g/día
Paroxetina ⁵³	Aumento del efecto anticoagulante	No establecido	Vigilar. Posible aumento de hemorragia
Pentoxifilina ^{50,53}	Aumento del efecto anticoagulante	No establecido	La administración conjunta se considera contraindicada. Riesgo alto de hemorragia
Rifampicina ^{53,63}	Disminución del efecto anticoagulante	Aumento del metabolismo de AC	Vigilar y aumentar la dosis de AC. Interacción bien documentada
Ritonavir ⁵⁷	Disminución del efecto anticoagulante	Aumento del metabolismo de AC	Vigilar. Aumentar la dosis de AC
Simvastatina ⁶⁴	Aumento del efecto anticoagulante	Disminución del metabolismo de AC y desplazamiento de proteínas plasmáticas	Vigilar y ajustar dosis de AC
Tamoxifeno ⁵³	Aumento del efecto anticoagulante	Disminución del metabolismo de AC	Vigilar y ajustar dosis de AC
Tiroideos /antitiroideos ⁵³	Aumento del efecto anticoagulante	Múltiple	Interacción de importancia clínica. Tiroideos pueden aumentar el efecto anticoagulante. Antitiroideos pueden disminuirlo
Tramadol ⁶⁵	Aumento del efecto anticoagulante	No establecido	Aumento de INR.
Trimetoprima+Sufametoxazol ⁵⁴	Aumento del efecto anticoagulante	Múltiple	Aumento del riesgo de hemorragia. Evitar

2.5 INDICACIONES DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE ORAL

En España, más de 800.000 pacientes siguen tratamiento anticoagulante oral. Probablemente más de 700.000 de ellos de forma permanente. Desde hace una década, el crecimiento anual de la población anticoagulada se estima en un 10%, suponiendo esta cifra unos 80.000 nuevos pacientes cada año.

Las indicaciones actualmente aprobadas del tratamiento anticoagulante oral son múltiples entre las que destacan las siguientes:

2.5.1 Fibrilación auricular

2.5.1.1 Incidencia y prevalencia

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca crónica más frecuente en la población general, con una prevalencia del 1-2% y es una de las principales causas de ictus y de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca^{66,67}.

La incidencia y prevalencia de la FA aumentan exponencialmente con la edad, llegando a presentarse en un 8,5 % de la población española mayor de 60 años^{67,68}. En 2007, más de 6 millones de europeos sufrían esta arritmia. Estas cifras son alarmantes, teniendo en cuenta que se prevé una duplicación de los casos de FA en los próximos 30 años, en relación con el envejecimiento de la población.

Del total de pacientes anticoagulados alrededor del 47% lo son por FA en cualquiera de sus formas⁶⁹. La FA es responsable de uno de cada 5 ictus⁷⁰. En un individuo concreto, la presencia de FA multiplica por 5 el riesgo de padecer un ictus, y este hecho es independiente del tipo de FA (paroxística, persistente o permanente)⁷¹. Cada año hasta 3 millones de personas en el mundo sufren un ictus relacionado con la FA.

La mortalidad de los pacientes con FA es el doble de la población general, hecho muy ligado a la incidencia de ictus, aunque también a otros eventos tromboembólicos e insuficiencia cardiaca. El tratamiento antitrombótico es la única medida terapéutica que ha demostrado mejorar la evolución de los pacientes con FA⁷². En este sentido es particularmente efectiva la anticoagulación, que es capaz de reducir la incidencia de ictus en un 64% y la mortalidad en un 26%⁷³. Además de lo

anterior, la FA es también una causa muy importante de morbilidad y deterioro de la calidad de vida⁷⁴. En algunos estudios observacionales⁷⁵ se ha sugerido que los pacientes con FA pueden tener mayor propensión al deterioro cognitivo y demencia vascular, en relación con episodios embólicos de repetición hasta entonces asintomáticos.

El gran impacto sociosanitario y económico de la FA hace que la investigación en anticoagulación y estrategias de control del ritmo sean unos de los campos más activos en medicina cardiovascular.

2.5.1.2 Condiciones cardiovasculares y no cardiovasculares asociadas a la FA

La FA es una arritmia que se presenta en condiciones clínicas muy diversas, en cardiopatías, patologías extracardíacas, e incluso en personas “sanas”⁷⁶.

Como se ha comentado, la edad aumenta exponencialmente el riesgo de FA, además de por la mayor incidencia de patologías, por la propia degeneración del tejido auricular y del sistema de conducción que predisponen a la arritmia⁶⁸. La mayoría de las cardiopatías predisponen a la aparición de FA. La hipertensión arterial favorece la aparición de ésta y es un factor de riesgo independiente de ictus⁷⁷.

Un tercio de los pacientes con FA tienen insuficiencia cardíaca, que puede ser causa o consecuencia de la arritmia. Se puede encontrar patología valvular mitral, aórtica o tricúspide en cerca del 30% de los pacientes con FA. Otras condiciones asociadas son la enfermedad coronaria ($\geq 20\%$), síndromes coronarios agudos, miocardiopatías, cardiopatías congénitas (comunicación interauricular y otras menos frecuentes).

La patología tiroidea puede ser causa directa de FA, y su identificación es importante por connotaciones terapéuticas siendo la FA más difícil de controlar evitando el uso de amiodarona. Otras condiciones extracardíacas asociadas a la FA son obesidad, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, apnea del sueño y enfermedad renal crónica. Además de la causa predisponente a la FA, con frecuencia se pueden identificar factores precipitantes, como infección, hipoxemia, alteraciones electrolíticas, cirugía o emociones.

2.5.1.3 Diagnóstico y tipos de FA

La FA se caracteriza por un ritmo auricular rápido e irregular, muchas veces descrita como caótico, con una conducción irregular hacia el ventrículo. Cuando la arritmia aparece en personas menores de 65 años, sin ninguna de las anteriores entidades ni factores de riesgo, se habla de FA aislada o idiopática (*lone atrial fibrillation*), y representa el 12-20% del total de pacientes con FA.

El diagnóstico de la FA se establece por el electrocardiograma (ECG), donde se define por las siguientes características:

1. Intervalos RR absolutamente irregulares (la duración del intervalo RR es variable en cada latido).
2. Ausencia de ondas P, o actividad auricular organizada.
3. En ocasiones se aprecia una actividad auricular desorganizada, u ondas “f”, con oscilaciones muy rápidas, con ciclos menores de 200 ms (actividad auricular a más de 300 lpm). La figura 5 muestra un registro electrocardiográfico típico de FA.

Figura 5. Electrocardiograma donde se refleja las ondas características de una FA y la irregularidad de los ciclos RR.



Desde el punto de vista clínico, la FA puede cursar de forma asintomática, detectándose casualmente por una auscultación cardíaca o un pulso irregular, o por un ECG de rutina; o puede producir un gran abanico de manifestaciones clínicas, como palpitaciones (referidas frecuentemente como irregulares), mareo, síncope, disnea, intolerancia al esfuerzo, dolor torácico, insuficiencia cardíaca y tromboembolismos⁷⁸.

El riesgo embólico de la FA es independiente del tipo de FA (paroxística, permanente o persistente) ó de los síntomas que produzca, por lo que la valoración de tratamiento antitrombótico debe ser mandatorio en toda FA, incluso en aquella diagnosticada de forma casual.

Recientemente se ha descrito la escala EHRA (*Europea Heart Rhythm Association*), que clasifica la FA en base a la severidad de los síntomas: EHRA I, pacientes asintomáticos; EHRA II, síntomas leves; EHRA III, síntomas graves; EHRA IV, síntomas incapacitantes. Esta escala puede ser de utilidad para seleccionar la estrategia terapéutica más adecuada en base a la tolerancia a la arritmia⁶⁶.

2.5.1.4 Eventos cardiovasculares asociados

La complicación más temida de la fibrilación auricular es el embolismo sistémico, y en particular el ictus. Las embolias periféricas a otras localizaciones distintas al sistema nervioso central suponen el 7% de los eventos embólicos⁷⁹.

El ictus cardioembólico (ICE) puede aparecer como manifestación inicial o en el seguimiento de los pacientes con FA, y puede hacerlo incluso en el contexto de un tratamiento antitrombótico adecuado.

El ICE es de perfil isquémico pero en los pacientes con FA también pueden aparecer ictus hemorrágicos, como conversión de un ICE isquémico, o como complicación del tratamiento antitrombótico, si bien Los ictus que se presentan en pacientes anticoagulados suelen ser de menor tamaño y presentar menor mortalidad⁷². Los ictus en el contexto de FA presentan peor pronóstico que los ictus de otras etiologías, con mayores secuelas neurológicas y mayor mortalidad. Además del ictus sintomático, la FA es causa de infartos cerebrales silentes en hasta el 15% de los pacientes⁸⁰.

El manejo de los pacientes con FA tiene como objetivo reducir los síntomas y prevenir las complicaciones graves asociadas a la FA. Hay que perseguir estos objetivos terapéuticos especialmente después de la presentación inicial de FA de nuevo diagnóstico. La prevención de las complicaciones relacionadas con la FA se basa en el tratamiento antitrombótico, el control de la frecuencia ventricular y el tratamiento adecuado de las enfermedades cardíacas concomitantes.

La decisión de iniciar o no tratamiento antitrombótico se debe tomar de forma individualizada a partir de la evaluación del riesgo trombótico y hemorrágico en cada paciente.

2.5.1.5 Riesgo de embolia en la FA

El tratamiento anticoagulante ha demostrado reducir el riesgo de ictus y embolias en todas las formas de FA. En el subgrupo de pacientes de bajo riesgo embólico, las complicaciones hemorrágicas del tratamiento anticoagulante pueden exceder sus beneficios, por lo que se requiere una estimación precisa de ambos riesgos, embólico y hemorrágico, en aras de decidir la actitud terapéutica más adecuada.

1. *Escala CHADS₂*

Este modelo, derivado de la amplia experiencia acumulada con los estudios AFI⁸¹ y SPAF I⁸², ha sido hasta hace poco el modelo clínico más ampliamente utilizado en la predicción de ictus en los pacientes con FA⁸⁰. El CHADS₂ [acrónimo del inglés congestive heart failure, hypertension, age, diabetes mellitus, stroke (insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad, diabetes mellitus, accidente isquémico transitorio [AIT] o ictus doble)] es una herramienta rápida y fácil de memorizar, y permite estimar de forma aproximada el riesgo embólico en vistas a indicar el tratamiento antitrombótico. Se basa en un sistema de puntuación en el que se asigna 2 puntos a una historia de accidente cerebro vascular o ataque isquémico transitorio y 1 punto a cada una de las siguientes condiciones: edad >75 años, historia de hipertensión, diabetes mellitus o insuficiencia cardiaca reciente. En pacientes con un valor de CHADS₂ ≥2 está indicada la anticoagulación salvo que exista contraindicación e incluso indica la valoración en caso de una puntuación de 1. La validación original de este esquema ha clasificado la puntuación CHADS₂ de 0 como riesgo bajo, 1-2 como riesgo moderado y de >2 como riesgo elevado.

La escala CHADS₂ ha sido ampliamente validada en FA no valvular, habiéndose documentado una incidencia de ictus isquémico o embolia periférica en pacientes no anticoagulados que oscila entre 0,5 eventos por cada 100 persona-año en pacientes con una puntuación de 0 y 6,9 eventos por cada 100 persona-año en casos con puntuación CHADS₂ de 5 o 6⁸¹.

2. Escala CHA₂DS₂-VASc

En las últimas guías de FA de la Sociedad Europea de Cardiología se contempla el uso de esta nueva puntuación^{66,83}, que surge por la necesidad de definir mejor al subgrupo de bajo riesgo mediante la inclusión de nuevas variables (hay pacientes sin ninguno de los parámetros del CHADS₂ clásico en los que el riesgo de embolia puede ser no desdeñable). Sus principales aportaciones son:

- Considerar la edad como una escala de riesgo, reconociéndose mayor riesgo relativo a tener >75 años (a lo que se pondera ahora con 2 puntos), e introduciéndose como factor de riesgo la edad entre 65-75 años.

- Incluir otros factores de riesgo que no se contemplaban en el CHADS₂ clásico: enfermedad vascular y género femenino además de la edad comentada anteriormente.

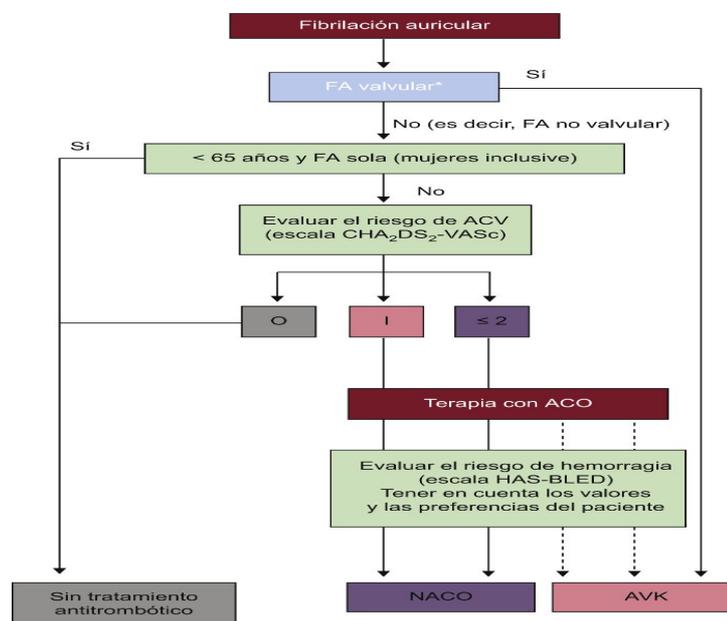
El CHA₂DS₂-VASc puede estratificar algo mejor a los subgrupos de bajo riesgo, pero es más difícil de recordar y aplicar, por lo que su principal utilidad radicaría en los pacientes con CHADS₂ clásico de 0-1 en los que se duda entre indicar anticoagulación o antiagregación. En estos pacientes, la adición de otros factores de riesgo no contemplados previamente o la ponderación de la edad podría inclinar la balanza hacia el tratamiento anticoagulante crónico. Hay que matizar que el subgrupo CHA₂DS₂-VASc 0 está muy poco representado en la publicación original (1 paciente del total de 7329), por lo que no se puede asumir un riesgo del 0% en esos pacientes. El sistema de puntuación para CHA₂DS₂-VASc es el siguiente:

- Insuficiencia cardiaca congestiva/disfunción ventricular izquierda: 1 punto
- Hipertensión arterial: 1 punto
- Edad >75 años: 2 puntos
- Diabetes mellitus: 1 punto
- Ictus/AIT/tromboembolismo previo: 2 puntos
- Enfermedad vascular periférica, coronaria o aortica: 1 punto
- Edad 65-74: 1 punto

- Género femenino: 1 punto

Las escalas CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASC tuvieron una habilidad similar, aunque moderada, en la predicción de ictus^{84,85}. Las guías americanas⁸⁶ no se posicionan a favor de una escala en particular. Las guías europeas⁶⁶ de 2010 sí prefieren la escala CHADS₂, recomendándose el CHA₂DS₂-VASC en pacientes con score CHADS₂ de 0-1. Aunque la actualización de la guía europea de 2012 preconiza utilizar CHA₂DS₂-VASC⁸³.

Figura 6. Esquema de manejo antitrombótico recomendado en función de la puntuación, CHA₂DS₂-VASC⁸³.



3. Riesgo de sangrado

La evaluación del riesgo de sangrado debe formar parte de la evaluación del paciente antes de comenzar la anticoagulación. La guía europea de FA^{66,83} propone la utilización de la escala HAS-BLED (acrónimo de hipertensión, función renal/hepática anormal, ACV, historia o predisposición de sangrado, INR lábil, edad avanzada [> 65 años], fármacos/alcohol simultáneamente). Otras escalas que evalúan el riesgo de sangrado (ATRIA, HEMORR₂HAGES) han tenido menor difusión y reconocimiento.

4. Evidencia científica de la terapia antitrombótica

La decisión de iniciar tratamiento anticoagulante debe individualizarse⁸⁷. Puede establecerse como regla general que se recomienda la TAO (tradicionalmente con AVK hasta alcanzar un INR estable en un rango de 2-3) en pacientes con una puntuación actualmente CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 ⁸³. Diferentes estudios han demostrado los efectos de la terapia antitrombótica:

- Antagonistas de la vitamina K frente a control

En un metanálisis los AVK demostraron una reducción relativa del riesgo de ictus del 64%, una reducción absoluta del riesgo de AIT al año del 2,7% y una reducción relativa de la mortalidad por cualquier causa del 26%⁸⁸. El beneficio se observó en prevención primaria y secundaria. Los ictus que tuvieron lugar en pacientes tratados con AVK ocurrieron mayoritariamente cuando no estaban tomando el tratamiento o estaban anticoagulados de forma subterapéutica. El riesgo de hemorragia intracraneal fue bajo. En base a estos resultados, el tratamiento anticoagulante crónico debe ser considerado en los pacientes con FA con al menos un factor de riesgo de ictus, siempre que no haya contraindicaciones.

- Tratamiento antiplaquetario frente a control.

Cuando se comparó el ácido acetilsalicílico (AAS) solo frente a placebo⁸⁸ el tratamiento con AAS se asoció a una reducción no significativa del 19% en la incidencia de ictus. Una parte importante de este efecto se debió a los resultados de un único estudio, el SPAF-I⁸², en el que se demostró un 42% de reducción del riesgo de ictus con AAS 325 mg/ diarios frente a placebo.

Desde el punto de vista farmacológico, con 75-100 mg/ diarios de AAS se alcanza una inhibición plaquetaria casi completa, siendo la dosis más segura, por lo que puede ser una alternativa aceptable.

Se ha postulado que el beneficio del AAS se deba más bien a la reducción de eventos vasculares primarios, más que a la de las tromboembolias. En el estudio *Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial*⁸⁹ realizado en pacientes con FA de bajo riesgo embólico (FA aislada) se obtuvieron peores resultados

con AAS frente a placebo, fundamentalmente a expensas de un mayor número de hemorragias mayores.

- Tratamiento con AVK frente a tratamiento antiplaquetario.

La comparación directa de los AVK y AAS en 7 ensayos clínicos ha puesto de manifiesto de forma consistente una mayor eficacia de la anticoagulación oral frente al AAS. Un metaanálisis con datos individuales basado en estudios Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation (AFASAK 1⁹⁰ y 2⁹¹), European Atrial Fibrillation Trial⁹² (EAFT), Primary Prevention of Arterial Thromboembolism in Nonrheumatic AF in Primary Care Trial⁹³ (PATAF) y SPAF II⁹⁴ y III⁹⁵ reveló una reducción del riesgo relativo del 46% para el conjunto de accidentes cerebrovasculares y del 52% para el accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo de hemorragia intracraneal con las dosis ajustadas de dicumarínicos es el doble que con AAS, pero el aumento de riesgo absoluto es pequeño (0,2% anual), muy inferior al beneficio absoluto en la prevención de ictus isquémicos⁸⁸.

- Combinación de tratamientos antitrombóticos.

En el ensayo clínico ACTIVE W⁹⁶, la anticoagulación oral fue superior a la doble terapia antiplaquetaria con AAS-clopidogrel, con una reducción del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico del 53%, aunque en los dos grupos hubo un aumento del riesgo de sangrado.

2.5.1.6 Recomendaciones actuales

Las recomendaciones para el tratamiento antitrombótico deben basarse en la presencia o ausencia de factores de riesgo de AIT y tromboembolia, más que en una clasificación artificial en categorías de riesgo elevado, moderado o bajo.

El esquema CHA₂DS₂-VASc de estratificación de riesgo de AIT se debe utilizar como una herramienta inicial simple, y fácil de recordar, de evaluación de riesgo de AIT. En pacientes con una clasificación CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 , se recomienda un tratamiento crónico con anticoagulantes orales con dosis ajustadas, por ejemplo AVK, con el objeto de alcanzar un valor INR en el intervalo 2-3, a menos que esté contraindicado.

En pacientes con una clasificación CHA₂DS₂-VASc de 0-1 o cuando esté indicada una evaluación más detallada del riesgo de AIT, se recomienda usar un enfoque más integral, basado en los factores de

riesgo, que incorpore otros factores de riesgo de tromboembolia. Muchos estudios clínicos contemporáneos sobre prevención de AIT en la FA han incluido algunos de los factores de riesgo adicionales como parte de sus criterios de inclusión.

En todos los casos en que se considere la anticoagulación oral, es necesario discutir ventajas e inconvenientes con el propio paciente, evaluar el riesgo de complicaciones hemorrágicas, tener capacidad para mantener de forma segura una anticoagulación crónica ajustada y considerar las preferencias del paciente.

El empleo de nuevos anticoagulantes también tiene un papel muy importante en estos casos, donde ha quedado establecida la eficacia preventiva de complicaciones embólicas cerebrales y sistémicas en pacientes con FA no valvular.

2.5.2 Síndrome antifosfolípido

Los fosfolípidos son los principales constituyentes de las membranas celulares. En diferentes enfermedades se han evidenciado anticuerpos antifosfolípidos dirigidos contra esos fosfolípidos o contra proteínas asociadas a ellos. El término anticuerpos antifosfolípidos agrupa a una familia de auto y aloanticuerpos de especificidad amplia. La prevalencia de AL y/o aCL en la población en general oscila entre el 3-5% dependiendo del tipo de anticuerpo estudiado y la edad^{97,98}; sin embargo no se produce trombosis en todos los individuos. El síndrome antifosfolípido (SAF), descrito en 1983⁹⁹, se definió como una triada compuesta por trombosis venosas/arteriales, de pequeño vaso, mortalidad en los embarazos (fundamentalmente abortos, pérdidas fetales recurrentes y prematuridad) y alteraciones hematológicas (trombopenia y anemia hemolítica), asociadas por un título elevado de anticuerpos antifosfolípidos (AFL), anticoagulante tipo lupus (AL) y/o anticuerpos anticardiolipina (aCL). El SAF puede también asociarse a otras enfermedades autoinmunes (SAF secundario) o no (SAF primario).

Los criterios para incluir a un paciente dentro de este síndrome han ido variando a lo largo del tiempo, y en la actualidad, todavía están siendo sometidos a una revisión crítica.

Los únicos AFL incluidos en los criterios de clasificación internacional para definir un SAF son el AL, detectado mediante test de coagulación estandarizada, y los aCL.

- Clínica

El SAF es una entidad que clásicamente se asocia a episodios de trombosis tanto arteriales como venosas, así como a morbilidad durante el embarazo, tal como abortos espontáneos de repetición durante en el primer trimestre, muerte fetal tras la 10ª semana de gestación, y nacimientos prematuros debidos a preeclampsia o insuficiencia placentaria.

El SAF es una de las escasas trombofilias cuyas consecuencias pueden afectar tanto al territorio arterial como al venoso. Las trombosis venosas son más frecuentes que las arteriales, siendo en las primeras la trombosis venosa profunda (TVP) de miembros inferiores la localización más frecuente. Los vasos cerebrales son los que se afectan con más frecuencia en el caso de las trombosis arteriales. La TVP y el embolismo pulmonar son más frecuentes en pacientes con AL, mientras que las arterias coronarias, cerebrales, y periféricas se asocian con más frecuencia a títulos altos de IgG o IgM de aCL¹⁰⁰. La recurrencia es un hecho frecuente en pacientes con SAF que no reciben tratamiento. Además esta recurrencia suele darse en el mismo territorio en donde tuvo lugar el primer episodio¹⁰¹.

- Tratamiento

La profilaxis primaria, es decir, aquellos pacientes en los que se ha detectado eventualmente la presencia y la confirmación de títulos medios o altos de aCL y/o positividad para AL, sin historial previo de trombosis se recomienda debido a los escasos efectos secundarios y al beneficio de esta medida, administrar dosis bajas de aspirina. En caso de alergia a la aspirina puede considerarse el uso de clopidogrel. Al hablar de profilaxis primaria debemos intentar corregir y evitar aquellos factores que predispongan a trombosis, tales como el tabaco, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, los anticonceptivos orales con estrógenos, la terapia hormonal sustitutiva, etc.

Si se produjese un episodio de trombosis, hablaríamos de profilaxis secundaria. El manejo inicial está basado en el empleo de sustancias anticoagulantes como la heparina y la warfarina o acenocumarol.

Al hablar de tromboembolismo venoso la complicación del SAF más frecuente en la clínica, el manejo inicial es el mismo que cuando se desconoce la causa, es decir, heparina inicialmente, seguida de cumarínicos (acenocumarol/warfarina) con un objetivo de INR de 2-3¹⁰². El tiempo que

se debe mantener este tratamiento no está apoyado por ningún estudio prospectivo a largo plazo. Algunos autores recomiendan seguir con esta pauta durante un mínimo 6 meses¹⁰³.

En el caso de un episodio inicial de trombosis arterial, en pacientes con títulos moderados o altos de aCL y/o AL, dado el alto riesgo de recurrencias que se observa se recomienda un tratamiento con warfarina/acenocumarol, generalmente con un INR de 2-3, a largo plazo.

En el caso de un SAF catastrófico (con afectación multiorgánica, oclusión vascular y presencia de AFL), no existe un tratamiento estandarizado. La mortalidad en estos casos es muy alta llegando a superar el 50%. Las opciones terapéuticas más frecuentemente usadas son anticoagulación, corticoesteroides, plasmaféresis, inmunoglobulinas intravenosas.

2.5.3 Enfermedad tromboembólica

2.5.3.1 Definición, incidencia y prevalencia

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) integrada por la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), es una enfermedad a la vez frecuente y grave que puede ocurrir espontáneamente o como complicaciones de otras enfermedades y procedimientos quirúrgicos. Se trata de un problema sanitario importante que origina una elevada mortalidad, morbilidad y consumo considerable de recursos.

La EP es la consecuencia de la fragmentación y migración hasta las arterias pulmonares de un trombo originado, habitualmente, en el sistema venoso profundo de las extremidades inferiores

Los resultados de los estudios epidemiológicos sobre la ETV muestran una gran variabilidad. Según Guijarro et al¹⁰⁴ la estimación para la población española fue de 154/100.000 diagnósticos de ETV en el año 2005, el 53% fueron EP.

Se ha calculado que en ausencia de profilaxis antitrombótica, la incidencia de trombosis venosa profunda adquirida en los hospitales es del 10-40% entre los pacientes médicos o de cirugía general y entre 40-60% en los pacientes intervenidos de cirugía ortopédica mayor. Una cuarta parte de estos trombos afectan a las venas profundas proximales de las extremidades inferiores pudiendo ocasionar una embolia pulmonar, responsable del 10% de las muertes hospitalarias. La profilaxis

antitrombótica debe de ser por tanto una práctica esencial en los pacientes quirúrgicos y en los hospitalizados con factores de riesgo de ETV¹⁰⁵.

2.5.3.2 Cuadro clínico y factores de riesgo asociados

Tanto la TVP como la EP presentan un espectro de síntomas y signos clínicos muy amplio que las convierten en procesos clínicos muy inespecíficos. Los factores de riesgo más importantes de la ETV son edad avanzada, anestesia general, inmovilidad prolongada o parálisis, ETV previa, cáncer, duración de la cirugía, cirugía ortopédica de la extremidad inferior, fractura de cadera o de pelvis, traumatismo mayor, accidente cerebrovascular, obesidad, venas varicosas, infección postoperatoria e insuficiencia cardiaca.

Los objetivos de la terapia anticoagulante son la prevención de la extensión del trombo, las recidivas precoces y tardías de la trombosis venosa profunda y la EP (incluyendo la EP mortal), y la prevención del síndrome posttrombótico. El riesgo de recidiva se reduce de forma importante si los anticoagulantes se inician con prontitud y a dosis adecuadas.

La ETV puede prevenirse reduciendo la estasis venosa o contrarrestando la mayor coagulabilidad de la sangre con anticoagulantes. Los anticoagulantes que han demostrado ser eficaces para la profilaxis son la heparina no fraccionada (HNF), las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), los AVK y el fondaparinux.

2.5.3.3 Tratamiento de la trombosis venosa profunda y de la EP

La terapia anticoagulante constituye la base del tratamiento para la ETV, ya que previene la extensión del trombo y las recidivas precoces y tardías de la ETV. Los pacientes con ETV deben recibir tratamiento con anticoagulantes tan pronto como se confirme el diagnóstico. Las opciones para el tratamiento inicial de la ETV son: HBPM administrada por vía subcutánea HNF intravenosa o subcutánea y fondaparinux, administrado por vía subcutánea sin controles¹¹. Los AVK se inician al mismo tiempo que la heparina y el fármaco parenteral se interrumpe al cabo de 5 días, siempre que el INR se mantenga en 2-3 durante un mínimo de 24 horas. La terapia anticoagulante se continúa durante un mínimo de tres meses e incluso indefinidamente en los pacientes con riesgo elevado de recidiva.

El riesgo de ETV recidivante después de la interrupción de la terapia con AVK es muy inferior si el episodio inicial fue causado por un factor de riesgo reversible que si se trató de un episodio no provocado (también denominado ETV idiopática)¹⁰⁶. El riesgo de recidiva al interrumpir la terapia anticoagulante también es menor si la TVP está confinada a las venas distales. Los pacientes con TVP proximal y un EP no provocados deben recibir tratamiento con anticoagulantes durante un mínimo de tres meses, al cabo de los cuales deben de ser evaluados para determinar el riesgo y el beneficio que supondría la terapia a largo plazo. El tratamiento a largo plazo está indicado si no hay factores de riesgo de hemorragia y puede conseguirse un buen seguimiento anticoagulante. El tratamiento de la TVP y la EP es similar en cuanto a la duración del tratamiento anticoagulante. Para la mayoría de los pacientes, la intensidad óptima de la terapia anticoagulante es un INR de 2,5 (intervalo: de 2,0 a 3,0).

2.5.4 Prótesis valvular cardiaca

2.5.4.1 Incidencia y prevalencia

Aproximadamente el 20% de los pacientes anticoagulados corresponde a portadores de una prótesis valvular cardíaca, mecánica o biológica¹⁰⁷.

De acuerdo a los datos del Registro Nacional de la Sociedad Española de Cirugía Torácica y Cardiovascular, podemos estimar que:

1. En España existen entre 150.000-200.000 pacientes anticoagulados de forma permanente por ser portadores al menos de prótesis valvular cardíaca.
2. Aproximadamente entre 6.000 y 7.000 nuevos anticoagulados se incorporan anualmente al global después de pasar por una cirugía de reemplazo valvular.

2.5.4.2 Factores de riesgo y tratamiento

En principio, las prótesis valvulares biológicas sólo precisan anticoagulación en los primeros tres meses post-implantación. Sin embargo, a lo largo de los años, un número nada despreciable de esos pacientes (entre un 20-50%) acabará siendo anticoagulados de forma permanente por causas intercurrentes, normalmente la aparición de una fibrilación auricular, la disfunción contráctil miocárdica severa o el antecedente de un evento tromboembólico¹⁰⁸. A diferencia de las biológicas,

las prótesis valvulares mecánicas requieren de forma obligada TAO de por vida, debido al enorme riesgo de tromboembolismo¹¹. En los pacientes portadores de prótesis valvulares mecánicas siempre existe el riesgo de tromboembolia. Ese riesgo responde a un complejo fenómeno donde interaccionan gran variedad de factores relacionados con la prótesis (diseño, tamaño, material...) y otros factores relacionados con el paciente.

Los eventos patológicos que pueden desembocar en tromboembolia se inician inmediatamente después de la implantación de la prótesis, puesto que las lesiones del tejido perivalvular y el depósito de fibrinógeno sobre la superficie de la válvula artificial activan las plaquetas tan pronto como la sangre empieza a circular a través de la válvula. Ello determina una inmediata adhesión y agregación de las plaquetas y una activación de la cascada de los factores de la coagulación.

En ausencia de terapia anticoagulante, la incidencia de embolia arterial o trombosis valvular es muy alta. Por ejemplo, según Baudet et al¹⁰⁹, es del 12% pacientes-año en las prótesis aórticas y del 22% pacientes-año en las mitrales. Un meta análisis publicado en 1994 confirmó la diferencia clara de riesgo trombótico entre los pacientes sin terapia antitrombótica y aquellos con TAO.

Se recomiendan que todos los pacientes con válvulas protésicas mecánicas reciban AVK (recomendación grado 1C). Se recomienda también el uso de heparina sódica o de bajo peso molecular hasta que se alcance un INR terapéutico durante 2 días consecutivos con anticoagulantes orales (recomendación grado 2C). Este INR puede ser de un intervalo de 2,0 a 3,0 o de 2,5 a 3,5 dependiendo tanto del tipo de prótesis como de los riesgos asociados al paciente¹¹⁰. Los fármacos antiplaquetarios solos no han demostrado fehacientemente su seguridad en la protección trombótica en los pacientes con prótesis mecánicas.

En este tipo de pacientes se recomienda individualizar en lo posible el tratamiento teniendo en cuenta los factores propios del paciente (tipo de valvulopatía, tamaño de la aurícula, concurrencia de FA), los propios de la prótesis (tipo, localización, única o múltiple) y las circunstancias (factores favorecedores de trombosis, hipercoagulabilidad, factores favorecedores de sangrado).

2.6 CONTROL ÓPTIMO DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE ORAL

2.6.1 Dosis de inicio y de mantenimiento

El tratamiento anticoagulante oral con AVK presenta unas características especiales que hacen necesario un cuidadoso control de su dosificación y una continua vigilancia clínica. Habitualmente estas prescripciones son realizadas por médicos de atención especializada y tanto los controles periódicos como el seguimiento es llevado a cabo por Hematología. Cada vez es más frecuente que los servicios de Atención Primaria colaboren con Hematología para garantizar un mejor control del tratamiento anticoagulante oral así como facilitar al paciente la realización de las pruebas pertinentes. Antes de empezar con la medicación y llevar un control analítico es necesario realizar un control clínico donde se deberá confirmar la indicación, establecer su duración y el nivel terapéutico. También se incidirá en el tratamiento habitual del paciente.

En España el anticoagulante más utilizado es el acenocumarol (Sintrom[®], disponible en comprimidos de 1 y 4 mg). En los países anglosajones se utiliza la warfarina sódica (Aldocumar[®], disponible en comprimidos de 1, 3, 5 y 10 mg).

Pauta de inicio:

Se recomienda, según el fármaco empleado, iniciar con una dosis de 2-3 mg diarios de forma única en el caso del acenocumarol y de 5 mg en el caso de la warfarina. En pacientes con patología asociada como insuficiencia hepática severa, enfermedades concomitantes graves, desnutrición, o en caso de pacientes ancianos se puede comenzar con dosis más bajas¹¹¹.

A pesar de que el efecto anticoagulante se observa a los 2-3 días de iniciar la anticoagulación oral (ACO), el efecto antitrombótico no se produce hasta que no exista una reducción de los factores II y X (semivida de 40 y 60 horas respectivamente). Por ello, cuando se requiere rapidez en la anticoagulación, se debe administrar simultáneamente HBPM y acenocumarol 1-2 mg/día hasta que disminuyan eficazmente los niveles de protombina (factor II). Se suspende la heparina cuando se obtenga el INR deseado en dos determinaciones consecutivas continuando con el ACO a la dosis indicada por hematología. Se aconseja tomar el ACO a una hora determinada, por ejemplo a las 5 de la tarde, para evitar problemas con las determinaciones del INR debido a interferencias con los alimentos.

Una vez iniciado el tratamiento se citará al paciente a la primera consulta el tercer o cuarto día y durante una o dos semanas se recomienda controlarlo cada tres o cuatro días para después ir espaciando los controles según los resultados del INR y conseguir el INR adecuado. La estabilización se suele alcanzar un mes después del inicio del tratamiento; las modificaciones de posología muy especialmente en esta fase deben hacerse en pequeña cantidad y de forma progresiva, según la dosis total semanal. Una vez el paciente esté estabilizado se le recomendará ser derivado para seguimiento en el centro de Atención Primaria, aunque en caso necesario se podrá remitir de nuevo al Servicio de Hematología correspondiente para su control.

Control y seguimiento:

Una vez que el paciente ha conseguido la dosis de mantenimiento estable, el seguimiento del tratamiento puede hacerse en los centros de Atención Primaria. En general los controles deben ser cada 4-6 semanas o con anterioridad si hay que realizar modificaciones en la dosificación¹¹² (figura 7). En cada paciente es recomendable indicar una única forma de presentación del fármaco. Cuando se introduce un medicamento que potencialmente puede interaccionar con el AVK se debe adelantar el control (a los 2-3 días después de comenzar el nuevo tratamiento) así como si el paciente presenta alguna nueva enfermedad o se sospecha de una reacción adversa debida al anticoagulante.

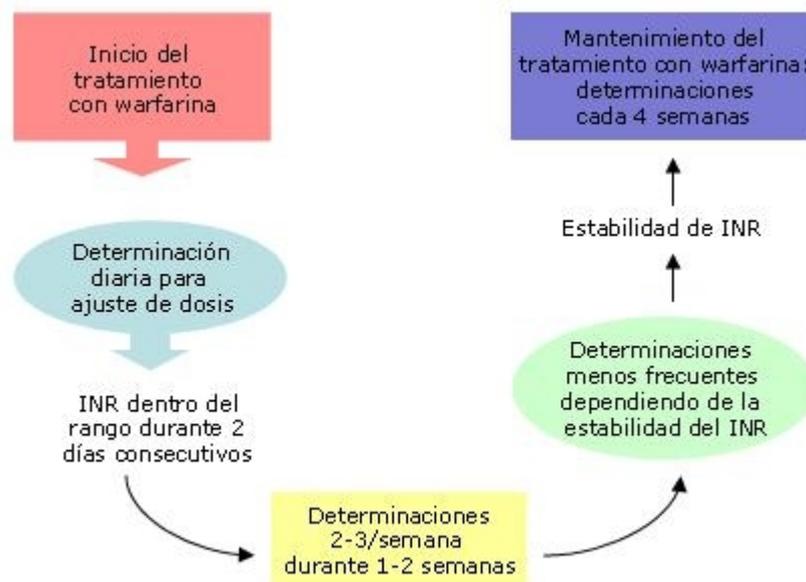
La monitorización de los AVK se realiza utilizando el tiempo de protombina (TP) expresando el resultado en INR y actualmente se pueden utilizar monitores portátiles que lo determinan en sangre capilar.

Es importante manejar el concepto de Dosis Total Semanal (DTS) que es la cantidad de medicamento en mg que toma la persona a lo largo de la semana: si el paciente toma 4 mg de acenocumarol tres días a la semana y 2 mg los otros cuatro días, la DTS es de 20 mg. Un descenso del 5% en la DTS supone 1 mg menos a la semana, que se puede realizar disminuyendo 1 mg en la dosis de un día determinado.

Los controles en esta fase no se limitarán a ajustar la dosis en función del INR sino que se deberá realizar un control clínico donde se responderá a las consultas del paciente relacionadas con la compatibilidad de otros fármacos o las precauciones a tomar antes de exodoncias o intervenciones quirúrgicas, así como adecuar el tratamiento a las complicaciones que puedan aparecer.

Se ha demostrado una mejora en la calidad del control anticoagulante cuando se lleva a cabo una adecuada educación sobre el tratamiento que van a recibir, la indicación, las interacciones con determinados fármacos y alimentos, su correcto manejo y las posibles complicaciones derivadas de un control inadecuado. Los resultados de una buena educación al inicio del tratamiento aumentan la estabilidad del INR en los controles y el tiempo en rango terapéutico (TRT) del paciente (porcentaje del tiempo en el que el INR se encuentra entre 2-3 respecto del total del tiempo de anticoagulación) hasta en un 50-60%. Se considera que el control del INR es inadecuado cuando el porcentaje de tiempo en rango terapéutico es inferior al 65%⁹⁶ calculado por el método Rosendaal¹¹³. Si utilizamos otros métodos como el directo el TRT no puede ser inferior a 60%. El periodo de valoración comprende al menos los últimos 6 meses excluyendo los INR del primer mes o periodos de cambio que lleven a modificar la pauta de INR.

Figura 7. Control para la dosificación de AVK



Hoy en día existen varios métodos del manejo de este tratamiento como el autocontrol, por unidades especializadas del tratamiento anticoagulante (Hematología) y por médicos de Atención Primaria ya que se debe integrar de la mejor forma la calidad de vida del paciente.

2.6.2 Ajustes y Terapias puente

Se debe mantener el INR dentro de los límites marcados (habitualmente entre 2-3), salvo en aquellas patologías en que se consigne distinto INR como por ejemplo en las prótesis valvulares no biológicas que debe estar entre 2,5-3,5.

Ante un paciente fuera de rango se intentará conocer los factores desencadenantes: olvidos, duplicación de dosis, variaciones en el tratamiento habitual, descompensación de su enfermedad de base, infecciones recurrentes, etc.

A continuación se describen dos pautas de ajuste de dosis para INR 2-3:

- Pauta 1 (Bridgen y Hirsh)¹¹⁴:

- INR entre 1,1 y 1,4: Aumentar la dosis total semanal (DTS) un 10-20% y control semanal.
- INR entre 1,5 y 1,9: Aumentar la DTS un 5-10% y control en 2 semanas.
- INR entre 3,1 y 3,9: Disminuir la dosis en un 5-10% y control en 2 semanas.
- INR entre 4 y 6: Suspender acenocumarol el primer día y reducir la DTS un 10-20% realizando control a la semana.

- Pauta 2. ACCP¹¹⁵:

- Pacientes con INR > terapéutico pero menor de 5: Suspender anticoagulante y reiniciar a dosis menor cuando esté en rango terapéutico.
- INR entre 5 y 9: si no hay sangrado significativo igual que la categoría anterior. Si hay sangrado, suspender una dosis de acenocumarol y administrar vitamina K (1 a 2,5 mg vía oral). Si se requiere revertir rápidamente la anticoagulación (p.e: por una urgencia quirúrgica), administrar de 2 a 4 mg de vitamina K vía oral hasta reducción del INR (lo que ocurrirá en 24 horas).
- Pacientes con INR mayor de 9 y menor de 20: suspender anticoagulante, administrar de 3 a 5 mg de vitamina K vía oral. Monitorizar INR y ajustar dosis (se puede administrar una dosis extra de vitamina K si es necesario).

- Pacientes con INR mayor de 20 con sangrado severo: suspender anticoagulante y administrar vitamina K, 10 mg por infusión intravenosa lenta, suplementar con plasma fresco o concentrado de complejos de protombina, en función de la urgencia. Se puede repetir administración de vitamina K cada 12 horas.

En casos no urgentes se recomienda utilizar vitamina K por vía oral (en vez de subcutánea) al disminuir el INR de manera eficaz y rápida.

Actuación en situaciones especiales:

1- Cirugía menor:

- Se incluye la fotocoagulación con láser y el cateterismo cardiaco.
- Se valorará en cada caso la necesidad de suspender el TAO, por lo que es recomendable derivar estos pacientes al hospital.
- La pauta más habitual es la supresión de la TAO durante los dos días (acenocumarol) o cuatro (warfarina) previos al procedimiento, reiniciándolo la misma noche del día de la intervención.
- Se administrará heparina a dosis profilácticas (HBPM o no fraccionada; ésta última en situaciones especiales) o terapéutica, según el riesgo de tromboembolismo, desde el segundo día de la supresión de la TAO hasta el día siguiente de la intervención.

- Bajo riesgo tromboembólico: profilaxis con HBPM

- Alto riesgo tromboembólico: HBPM a dosis terapéuticas cada 12 horas; el día de la intervención no se administrará la dosis de la mañana en que se hace la cirugía.

- En las exploraciones endoscópicas, con probable toma de biopsia se recomienda la pauta anterior.

2.- Cirugía mayor programada:

- Se suspenderá la TAO 3 a 5 días antes de la intervención, dependiendo del anticoagulante empleado.

- A partir del segundo día, si el INR está por debajo del nivel terapéutico, recibirá heparina a dosis progresivamente crecientes hasta alcanzar dosis terapéuticas cuando el INR se haya normalizado.
- Se sustituirán las dosis terapéuticas por profilácticas de heparina, estándar o elevadas según el riesgo trombotico, con la suficiente antelación para permitir la intervención.
 - *Riesgo de tromboembolismo elevado* (TEV en los tres meses anteriores, historia de TEV, prótesis mecánicas en posición mitral, válvulas cardiacas de modelo antiguo).
 - *Riesgo de tromboembolismo bajo* (TEV durante al menos 3 meses, FA sin historia de ictus, válvula cardiaca mecánica de doble hemidisco en posición aórtica).
- Se mantendrán las dosis profilácticas durante un mínimo de 24 horas, siempre que no existan complicaciones hemorrágicas significativas; en caso de cirugía neurológica y algunos tipos de cirugía oftálmica o si se considera alto riesgo hemorrágico se mantendrán dichas dosis durante un mínimo de 72 horas.
- Tras el tiempo considerado oportuno iniciaremos tratamiento con dosis terapéuticas de heparina y comenzaremos el inicio de la TAO, superponiendo ambos tratamientos hasta que el valor del INR se halle en margen terapéutico.

3.- Procedimientos odontológicos:

- A los pacientes con alto riesgo de hemorragia se les suspenderá la TAO, en el resto no es necesario suspender ni siquiera reducir la administración de la TAO antes de la práctica de exodoncias¹¹⁶.
- Pauta a seguir en caso de exodoncias:
 - Acudir a control en el día para comprobar que el nivel de anticoagulación es correcto.
 - Irrigar la zona cruenta tras la exodoncia con una ampolla de 500 mg de ácido tranexámico y a continuación aplicar los puntos de sutura. Tras ello el paciente realizará compresión activa de la zona con una gasa empapada en otra ampolla de ácido tranexámico durante 20 minutos. Se recomienda asimismo enjuagues con ácido tranexámico durante el procedimiento y tras éste mientras persista el sangrado.

2.6.3 Estrategia para mejorar el control de la TAO

En los últimos años ha quedado claro que la dieta y especialmente la ingesta de vitamina K juega un papel importante como causa de la variabilidad del INR. La cantidad de la ingesta de vitamina K se correlaciona con la sensibilidad a los AVK y con el nivel y estabilidad del INR^{27,28}.

Varios estudios científicos han demostrado una mejora del control anticoagulante con la suplementación de vitamina K tanto en voluntarios sanos, como en el estudio de Schurgers et al,²⁶ como con pacientes en terapia anticoagulante e inestabilidad del INR, como demostró Sconce et al¹¹⁷. Otro estudio con suplementación de vitamina K es el estudio de Gebuis et al¹¹⁸ en el cual se examinó el efecto de suplementar con 3 dosis diferentes de vitamina K (100 µg, 150 µg, 200 µg) frente a placebo la estabilidad del efecto anticoagulante.

En los estudios citados anteriormente, cada uno con sus características, los pacientes con suplementación de vitamina K obtuvieron mayor estabilidad en la anticoagulación.

2.7 ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS

Durante décadas, la anticoagulación oral en el tratamiento y prevención de la tromboembolia venosa ha sido posible gracias a la utilización de los fármacos AVK. La investigación para encontrar una alternativa a los AVK se ha concentrado en el desarrollo de un anticoagulante oral con amplio margen terapéutico y escasa variabilidad intraindividual e interindividual que pueda administrarse con una dosis fija sin necesidad de monitorizar sistemáticamente la coagulación y con pocas interacciones. El anticoagulante ideal, además, tendría que ser más seguro y eficaz que los AVK. En la actualidad existen dos inhibidores directos del factor X activado (rivaroxabán, apixabán) y un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) con indicaciones aprobadas en profilaxis y tratamiento antitrombótico en diferentes situaciones¹¹⁹. Debido a la disponibilidad de diversos anticoagulantes es preciso entender bien la farmacología, la farmacocinética, la farmacodinámica y su papel terapéutico ajustando el anticoagulante a cada paciente.

Tabla 4. Características de los nuevos anticoagulantes orales^{120,121,122}.

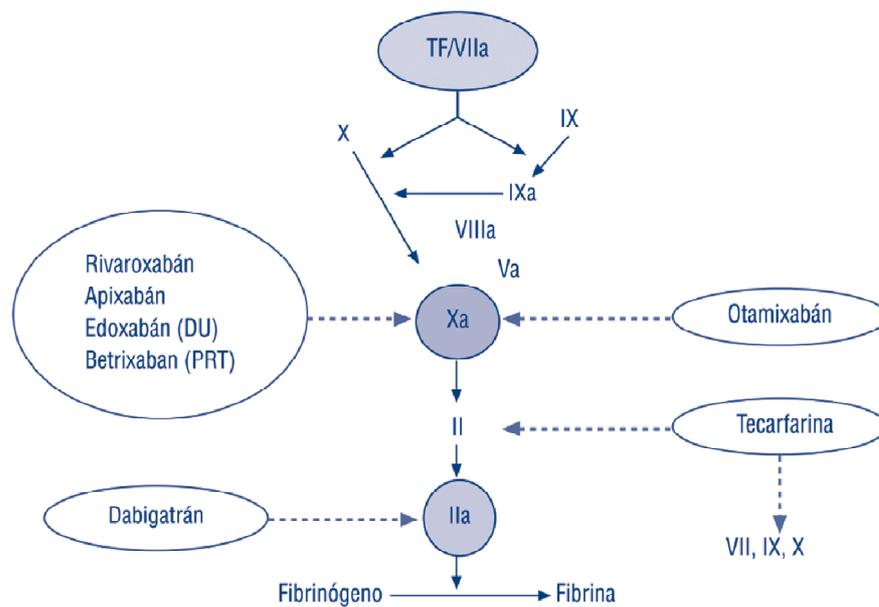
<u>Característica</u>	<u>Dabigatrán</u>	<u>Rivaroxabán</u>	<u>Apixabán</u>
Diana	Trombina	Factor Xa	Factor Xa
Peso molecular (Da)	628	436	460
Unión a proteínas (%)	3	> 90	87
Biodisponibilidad (%)	6	80	50
T _{máx} (h)	2	3	3
Semivida (h)	12-17	9-12	8-15
Excreción renal	80	33% fármaco inactivo	25
Dializable	Sí	No	No
Metabolismo CYP	No	30% CYP3A4, CYP2J2	15% CYP3A4
Transporte de GP-P	Sí	Sí	Sí

CYP: citocromo P450; GP-P: glucoproteína P; Tmax: tiempo hasta la concentración máxima

Los nuevos anticoagulantes orales inhiben sus dianas terapéuticas (la trombina o el factor Xa) directamente, en lugar de a través de un cofactor u otros mecanismos indirectos, como lo hacen las heparinas y los AVK (figura 8). Su unión a la zona catalítica de la trombina o del factor Xa es reversible. Su inicio de acción es rápido, tanto como el de las heparinas subcutáneas. Además de los 3 fármacos mencionados anteriormente hay otros fármacos en desarrollo, como el edoxabán (con

estudio en fase III finalizado) que es un inhibidor selectivo, directo del factor Xa, se administra por vía oral una vez al día siendo su biodisponibilidad de más del 50%, además su aclaramiento renal y hepático también están alrededor de un 50% así como su unión a proteínas plasmáticas. Otros futuros fármacos son el darexabán y el betrixabán (inhibidores del factor Xa) pero no tienen estudios en fase III finalizados. Destacan como antídotos en fase de estudio muy avanzada, el Andexanet alfa para inhibidores del factor Xa y Idarucizumab para dabigatrán¹²³.

Figura 8. Dianas terapéuticas de los nuevos anticoagulantes orales.



La tabla 5 muestra las condiciones de autorización de los nuevos anticoagulantes orales.

Tabla 5. Condiciones de autorización de los nuevos anticoagulantes orales

	DABIGATRÁN	RIVAROXABÁN	APIXABÁN
INDICACIÓN	<p>-Prevención del ictus y de embolia sistémica en pacientes adultos con FANV con uno o más factores de riesgo tales como edad ≥ 75, hipertensión, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos, insuficiencia cardíaca \geq Clase 2 escala New York Heart Association.</p> <p>-Profixalis tromboembolia venosa en cirugía ortopédica programada.</p> <p>Tratamiento de la TVP y EP.</p>	<p>Prevención del ictus y de embolia sistémica en pacientes adultos con FANV con uno o más factores de riesgo como insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos.</p> <p>-Profixalis tromboembolia venosa en cirugía ortopédica programada.</p> <p>-Tratamiento de la TVP y EP.</p>	<p>Prevención del ictus y de embolia sistémica en pacientes adultos con FANV con uno o más factores de riesgo como insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos.</p> <p>-Profixalis tromboembolia venosa en cirugía ortopédica programada.</p> <p>- Tratamiento de la TVP y EP.</p>
POSOLOGIA HABITUAL	150 mg/12h	20 mg/24h	5 mg/12h
AJUSTE DOSIS	110mg/12h en edad ≥ 80 años, tratamiento con verapamilo, Insuficiencia renal moderada y/o edad 75-79 años cuando el riesgo hemorrágico es alto	15mg/24h en insuficiencia renal moderada y grave.	2,5mg/12h en pacientes con al menos 2 de los 3 siguientes criterios: - edad ≥ 80 años - peso corporal ≤ 60 kg - creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromol/l) Pacientes con insuficiencia renal grave.
PRECAUCIONES ESPECIALES	Evaluar función renal. No recomendado a pacientes insuficiencia renal grave	No recomendado en insuficiencia renal grave ni hepática severa	No recomendado en insuficiencia renal grave ni hepática severa

Evidencia para el uso de los nuevos anticoagulantes

El anticoagulante dabigatrán ha demostrado un perfil beneficio/riesgo favorable para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV y al menos un factor de riesgo adicional de complicaciones tromboembólicas¹²⁴. Estas conclusiones derivan del estudio pivotal RE-LY¹²⁵. También destacan para este fármaco el estudio RE-COVER¹²⁶ I, II para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica. Para el anticoagulante rivaroxabán destaca el estudio ROCKET-AF¹²⁷ para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV y al menos un factor de

riesgo adicional de complicaciones tromboembólicas¹²⁸. En cuanto a la investigación para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica destacan los estudios¹²⁹ EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, EINSTEIN-EXT. Y para el anticoagulante apixabán destaca el estudio ARISTOTLE¹³⁰ para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV y al menos un factor de riesgo adicional de complicaciones tromboembólicas, y un estudio adicional comparativo con ácido acetilsalicílico, estudio AVERROES¹³¹ en la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con FA en los que no se podía tratar con AVK.

Consideraciones generales

Dada la reciente aparición de los anticoagulantes orales directos todavía no hay una experiencia amplia sobre su uso en la vida real, sobre todo a largo plazo. Un problema general de este tipo de fármacos que no precisan control puede ser una menor adherencia de los pacientes al tratamiento¹³². Aunque los nuevos anticoagulantes orales presentan un avance en el tratamiento anticoagulante se plantean retos y cuestiones que no están completamente clarificadas. Por ejemplo el manejo antes y después de la cirugía, procedimientos invasivos, anestesia neuroaxial, hemorragia, necesidad de cirugía urgente o reversión urgente.

Con respecto a la elección del anticoagulante en pacientes con FA no valvular, hay situaciones en las que las AVK continúan siendo la opción terapéutica recomendada en el marco del Sistema de Salud Nacional⁸⁷:

- 1- Pacientes ya en tratamiento con AVK y buen control del INR.
- 2- Nuevos pacientes con FA no valvular en los que esté indicada la anticoagulación. Se recomienda iniciar tratamiento con AVK, salvo que exista algún criterio que justifique iniciar tratamiento con los nuevos anticoagulantes orales directos.
- 3- Fibrilación auricular con afectación valvular. Los AVK son de elección.

Hay situaciones en pacientes con FA no valvular en las que los nuevos anticoagulantes orales pueden presentar un mayor beneficio en comparación con los AVK y se justifica su elección dentro del marco del SNS;

4- Situaciones clínicas:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso de acenocumarol o warfarina.

- Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC) en los que se valore que los riesgos de la anticoagulación superan el riesgo hemorrágico

- Pacientes con ictus isquémico que presenten criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de HIC.

- Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control del INR.

- Pacientes en tratamiento con AVK que han presentado episodios hemorrágicos graves a pesar de un buen control del INR. En el caso de hemorragia gastrointestinal, dabigatrán y rivaroxabán aumentaron el riesgo de padecerla con respecto a la warfarina.

5- Situaciones relacionadas con el control de INR:

- Pacientes que han iniciado tratamiento con AVK en los que no es posible mantener un control de INR dentro de rango (2-3) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico. Se considera que el control del INR es inadecuado cuando el porcentaje de tiempo en rango terapéutico (TRT) sea inferior al 65%⁹⁶, calculado por el método de Rosendaal¹¹³. En caso de que este método no esté disponible se considerará que el control de INR es inadecuado cuando el porcentaje de valores de INR dentro del rango terapéutico sea inferior al 60%, el periodo de valoración es de al menos los últimos 6 meses.

- Imposibilidad de acceso al control de INR convencional.

Interacciones farmacológicas

Con los nuevos anticoagulantes orales directos la situación es diferente a la expuesta anteriormente para los AVK. También son susceptibles de interacciones farmacocinéticas, aunque no hay demasiada información sobre este campo y los parámetros de laboratorio no pueden guiar la dosificación en caso de que se presenten interacciones.

Dabigatrán, rivaroxabán y apixabán, son sustratos de la glucoproteína P (GP-P), que es un transportador que funciona como una bomba de flujo que dificulta la absorción de determinadas sustancias. Los inhibidores de la GP-P aumentan la absorción, por lo que causan incremento en las concentraciones plasmáticas y los inductores de las GP-P las disminuyen. Como inhibidores de la GP-P encontramos la amiodarona, el ketoconazol, la quinidina y el verapamilo y como inductores la rifampicina^{133,134}. Es probable que existan más fármacos que influyan en las concentraciones de los anticoagulantes pero la investigación sobre estas interacciones es todavía escasa.

El dabigatrán no se metaboliza por el sistema del citocromo P450 (CYP), pero el rivaroxabán y apixabán sí. Parece que el CYP3A4 actúa de manera sinérgica con la GP-P aumentando la biodisponibilidad¹³⁵. Es posible que los fármacos que tengan efecto en los dos sistemas modifiquen de manera más importante que los que solo afecten a uno. Por ejemplo, el rivaroxabán ve incrementadas las concentraciones por ketoconazol y otros antifúngicos azólicos, ritonavir y otros inhibidores de proteasas, claritromicina y eritromicina, mientras rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital las reducen.

Podemos concluir que hasta hace poco, la selección de un anticoagulante oral se limitaba a los AVK. Con los nuevos anticoagulantes orales habrá que identificar inicialmente que pacientes se pueden beneficiar de alguno de estos fármacos. Habrá que considerar cuestiones de eficacia, seguridad y farmacológicas, sobre todo en lo referente a la función renal y las interacciones. También es muy importante reforzar en el paciente la importancia de la adherencia y el correcto cumplimiento terapéutico.

Asimismo, debe tenerse en cuenta el impacto presupuestario de la sustitución de los AVK por los nuevos anticoagulantes, que aconseja disponer de un análisis que identifique los grupos de pacientes prioritarios para estos nuevos tratamientos y así permita establecer una estrategia racional para su uso en el Sistema Nacional de Salud en las indicaciones autorizadas.

2.8 ATENCIÓN FARMACÉUTICA Y SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO.

La atención farmacéutica es el modelo de actuación profesional responsable que integra las actividades tradicionales y clínicas del farmacéutico, junto con las normas deontológicas, con el fin de contribuir a mejorar la salud y calidad de vida de los pacientes, mediante el uso seguro y eficiente de los medicamentos¹³⁶.

El seguimiento farmacoterapéutico se define como la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos mediante la detección, prevención y resolución de los problemas relacionados con los medicamentos, de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente¹³⁷.

El correcto manejo del TAO es crucial en la obtención del máximo beneficio en cuanto a la disminución de los problemas tromboembólicos y hemorrágicos derivados de un inadecuado control del tratamiento²².

A su vez, el control del tratamiento con ACO por parte del especialista no es suficiente si no va acompañada de una educación sanitaria adecuada del propio paciente y de una estrecha colaboración con el médico de Atención Primaria, la oficina de Farmacia y demás especialistas que van a tomar parte en el tratamiento de estos pacientes¹³⁸.

El farmacéutico mediante entrevistas con el paciente intentará conseguir una educación sanitaria explicando la causa por la que toma anticoagulantes, la importancia de la monitorización del INR, que se conciencie de la importancia del cumplimiento terapéutico y qué hacer en caso de errores, conozca los factores que pueden modificar su control y sepa detectar los signos de alarma para poder acudir al médico y poder reajustar su dosis evitando complicaciones.

Los programas de atención farmacéutica a los pacientes anticoagulados, además de ofrecer una educación sanitaria al paciente, son importantes para conseguir los objetivos del tratamiento, establecer un seguimiento del tratamiento farmacológico que debe centrarse en aspectos tales como la adherencia (cumplimiento).

Por otro lado, la nueva “Ley del medicamento”¹³⁹ en el articulado del Título VI, dedicado al uso racional de medicamentos de uso humano, incluye el seguimiento farmacoterapéutico entre las funciones de los servicios o unidades de Farmacia de Atención Primaria y de los farmacéuticos en las oficinas de Farmacia:

“Art. 84.1 En las oficinas de farmacia, los farmacéuticos, como responsables de la dispensación de medicamentos a los ciudadanos, velarán por el cumplimiento de las pautas establecidas por el médico responsable del paciente en la prescripción, y cooperarán con él en el seguimiento del tratamiento a través de los procedimientos de atención farmacéutica, contribuyendo a asegurar su eficacia y seguridad. Asimismo participarán en la realización del conjunto de actividades destinadas a la utilización racional de los medicamentos, en particular a través de la dispensación informada al paciente”.

Con los ACO clásicos, destaca la ineludible necesidad de realizar un control periódico de la dosis, por la gravedad de las complicaciones que puede generar la mala dosificación (principalmente hemorragias) y por la gran variabilidad individual que puede existir sobre la dosis necesaria en función de diversos factores. El farmacéutico tiene que estar informado sobre todo de los posibles cambios de medicación del paciente y de su dieta para poder actuar en caso de interacciones farmacológicas.

Si el farmacéutico se responsabiliza en conseguir estos fines, el acto de la dispensación se hace mucho más profesional, lo que conlleva una absoluta necesidad de la ayuda de los farmacéuticos para alcanzar éxitos sanitarios, traduciéndose en un aumento de la valoración positiva de la farmacia por parte de la sociedad.

2.9 FARMACOGENÉTICA

Entre los fármacos usados para el tratamiento de distintas enfermedades existe una amplia variabilidad interindividual tanto en eficacia como en toxicidad. Hay muchos factores que afectan la respuesta a la farmacoterapia incluyendo la severidad de la enfermedad y sus complicaciones. La variabilidad en la respuesta al tratamiento es mayor entre la población que en el mismo paciente o en gemelos homocigotos, por lo que parte de estas diferencias es atribuida a factores genéticos.

Se estima que los polimorfismos genéticos pueden dar lugar entre el 20-95% de la variabilidad en los efectos de los fármacos¹⁴⁰. El área científica que estudia la relación entre la variabilidad genética y la variabilidad en la respuesta a los fármacos y la toxicidad se denomina Farmacogenética. Los principales genes candidatos a estudio son aquellos que codifican receptores, enzimas metabolizadoras y transportadores de los fármacos. Aunque la selección de la terapia óptima puede involucrar además aquellos genes de susceptibilidad de la enfermedad que afecten a la respuesta a los fármacos. El uso de la Farmacogenética en la toma de decisiones terapéuticas podría potenciarse si los análisis farmacogenéticos estuvieran incluidos en los ensayos clínicos de los fármacos.

La Farmacogenética se ha utilizado en campos de investigación pero su uso en la práctica clínica diaria todavía no está muy extendido. Con una aplicación más sistemática de los estudios farmacogenéticos se podrá en un futuro adaptar la terapia de cada paciente según su perfil genético haciendo a los fármacos más eficaces y seguros¹⁴¹.

Con respecto a los AVK se han estudiado polimorfismos en genes que influyen en su seguridad, y eficacia. El gen más estudiado ha sido el CYP2C9 que pertenece al complejo del citocromo P450 hepático y es el responsable del metabolismo oxidativo de las cumarinas. Existen grandes diferencias interindividuales en la actividad del CYP2C9 y esto se puede traducir como una alteración en la respuesta a los fármacos y un aumento en la posibilidad de reacciones adversas a medicamentos (RAM). La forma nativa se denomina CYP2C9*1, presente en el 80% de la población caucásica. Los haplotipos*2 (R144C, 3608CT>), presente en el 12% de la población y *3 (I359L, 42614>C), presente en el 8%, se asocian con un déficit en el metabolismo de la warfarina y del acenocumarol ocasionando mayor riesgo de sufrir un evento tromboembólico y un mayor número de días para llegar al rango terapéutico en relación a la variante wild type *1¹⁴². La distribución de

los diferentes genotipos según el estudio de González-Conejero et al¹⁴³ (población murciana) para el haplotipo *2 nos muestra una frecuencia mucho mayor para el genotipo CC (82%) frente a TC (13%) y TT (5%). Y para el haplotipo *3, el genotipo AA (81%) es el mayoritario frente a CA (13%) y CC (5%).

No solo el CYP2C9 es importante para la individualización de un régimen terapéutico con acenocumarol y warfarina, ya que la subunidad C de la Vitamina K Epóxido Reductasa (VKORC1) también lo es. La VKORC1 es la encargada de codificar a la Vitamina K Epóxido Reductasa, la cual es inhibida por la Warfarina y Acenocumarol. Esta inhibición interfiere con la carboxilación de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K y las proteínas C y S. Diversos estudios farmacogenéticos han identificado los haplotipos A y B, formados por 5 Single Nucleotide Polymorphisms (SNP) (1639C>T, 1173C>T, 1542G>C, 2255T>C y 3730G>A). En cuanto a los genotipos, CC del SNP 1639C>T se considera la forma nativa con una sensibilidad disminuida a la warfarina y presente en el 35% de la población caucásica no-hispánica. El genotipo TT, el menos frecuente (18%) presenta una alta sensibilidad a la warfarina mientras que el TC (el más frecuente, 47%) presenta una sensibilidad intermedia¹⁴⁴. Por tanto los genotipos T tendrán una mayor sensibilidad a la warfarina y por tanto mayor riesgo de hemorragia a dosis estándar. Esta distribución de los genotipos del gen VKORC1 es muy similar a la obtenida en un estudio realizado con población murciana¹⁴³.

Aunque han sido identificados varios SNP como se ha dicho anteriormente el polimorfismo 1639C>T ha sido asociado con una variabilidad y sensibilidad hacia warfarina y acenocumarol, asociándose a una necesidad de dosis más baja de acenocumarol en pacientes que reciben terapia anticoagulante¹⁴⁵.

Actualmente se utilizan estos dos genotipos para asociarlos a las respuestas farmacodinámicas de los ACO. Entre los dos es posible determinar un 40% de la variación en la anticoagulación del paciente¹⁴⁴, 23% los polimorfismos de VKORC1 y 17% los de CYP2C9. Dependiendo del periodo de anticoagulación que valoremos tendremos más influencia de un genotipo o del otro: la influencia de haplotipos de VKORC1 en la determinación de la dosis de la warfarina es mayor que la del CYP2C9 en la fase inicial de la anticoagulación¹⁴⁶. Ambos genotipos determinan la dosis necesaria para conseguir un INR estable en la fase crónica de la anticoagulación¹⁴⁷. En el estudio de Aquilante et al¹⁴⁸ se evaluó la influencia de polimorfismos en CYP2C9 y VKORC1 con la dosis de warfarina

necesaria para alcanzar estabilidad en una cohorte de 350 pacientes. Los pacientes con el genotipo homocigoto mutado para VKORC1 recibieron 22,5 mg/semana menos que los pacientes wild-type. También los pacientes portadores de alguna variante alélica en CYP2C9 (*2/*3) necesitaron 9,5 mg/semana menos que los pacientes wild type (*1/*1) para este gen. En la terapia anticoagulante oral con derivados cumarínicos el principal objetivo del inicio de esta terapia es minimizar el tiempo hasta alcanzar el INR en rango terapéutico e intentar mantener al paciente el mayor tiempo posible dentro del rango terapéutico. Schwarz et al¹⁴⁶ analizaron para una población caucásica y que iniciaba tratamiento con warfarina la influencia de polimorfismos en CYP2C9 y VKORC1 con el tiempo necesario hasta alcanzar el INR en rango terapéutico y con el riesgo de sobreanticoagulación con un INR>4. Los pacientes con el genotipo TT para el gen VKORC1 alcanzaron antes el INR en rango terapéutico y presentaron antes algún INR>4 comparado con el resto de pacientes. Las variantes alélicas en CYP2C9 no presentaron influencia en el alcance del INR en rango terapéutico, pero sí presentaron algún INR >4 antes que los pacientes wild type para este gen.

La determinación de los polimorfismos genéticos de CYP2C9 y VKORC1 antes del comienzo de la terapia anticoagulante oral con los derivados cumarínicos podría mejorar la predicción de la dosis inicial, comparado con la predicción de la dosis basada solamente en parámetros clínicos. En el estudio de Lund et al¹⁴⁹ se evaluó la influencia de VKORC1, CYP2C9*2 y CYP2C9*3 durante los 3 primeros meses de tratamiento anticoagulante con el objetivo de analizar el tiempo necesario para alcanzar el INR en rango terapéutico, el requerimiento de dosis y tiempo necesario para alcanzar la estabilidad y algún INR>5. Los resultados que se encontraron en este estudio fueron que VKORC1 y CYP2C9*2 en cuanto a la variabilidad del requerimiento de dosis estable fueron relevantes, y que los pacientes portadores del genotipo TT para VKORC1 presentaron más hemorragias que los pacientes wild-type. En cambio el gen CYP2C9 no mostró influencia con eventos hemorrágicos. De acuerdo con estos resultados la determinación del perfil genético en CYP2C9 y VKORC1 antes de iniciar la terapia anticoagulante mejora la farmacoterapia.

Los individuos portadores de alguna variante alélica en CYP2C9 y VKORC1, solas o en combinación, están relacionados con un alcance tardío y menos dosis para alcanzar la estabilidad anticoagulante en comparación con individuos wild type^{150, 151,152} y mayor riesgo de un INR>4. En varios estudios se ha descrito que la influencia de CYP2C9 sobre la respuesta al tratamiento anticoagulante es menos relevante para el acenocumarol que para warfarina^{153, 154}

Se han estudiado muchos otros genes y proteínas implicadas en el metabolismo de la vitamina K y en la dosis de warfarina y acenocumarol que inducen una estabilidad en el efecto anticoagulante. Pueden ser de interés el conocimiento del gen de la proteína C sobre todo para la warfarina. En el estudio de Wadelius et al¹⁵⁵ el haplotipo G de este gen se presenta en el 62,8% de la población y el haplotipo A en el 37,2%. En el caso del acenocumarol destaca el gen de la calumenina, una enzima que se une a la vitamina K epóxido reductasa e inhibe el efecto de la cumarina, dado que inhibe la gamma-carboxilación dependiente de la vitamina K. El polimorfismo A29809G de la calumenina induce una mayor sensibilidad al efecto del acenocumarol y con una distribución de sus genotipos del 64% para CC, 35% para el genotipo CT y 1% para TT según el estudio de González-Conejero, y este efecto es potenciado cuando el paciente además presenta el polimorfismo 1173t de la VKORC1¹⁴³. Otras de las proteínas que podrían intervenir son las encargadas del transporte sanguíneo de la cumarina desde el tubo digestivo hasta el hígado, fundamentalmente la albúmina (orosomucoide-1) y la α 1 glucoproteína ácida (orosomucoide-2), que pueden presentar un polimorfismo (rs1687390) que influye en su función. Estas proteínas tienen según Wadelius¹⁵⁵ y Hapmap¹⁵⁶ poca frecuencia en algunos de sus polimorfismos, por lo que ORM-2 se le considera en muchas poblaciones mononórfica y a ORM-1 polimórfica. Para el gen ORM1 el haplotipo G presenta una frecuencia del 93,8% y el A del 6,2%. Para el gen ORM2, el genotipo AA presenta una frecuencia de 98,3% mientras que AG presenta una frecuencia de 1,7%.

Como hemos visto anteriormente no solo los factores genéticos influyen en el efecto anticoagulante de las cumarinas sino que también se ha valorado factores como la edad, género, peso, tabaquismo, diversos fármacos, sobre todo los que tienen alguna influencia sobre el citocromo P450 o de la producción y absorción de la vitamina K endógena intestinal, y la dieta¹⁴⁸. La influencia de la dieta se ha mostrado determinante según la ingesta de vitamina K que conlleva, siendo esto importante para aumentar o disminuir la eficacia de la anticoagulación oral. Para determinar la cantidad que se ingiere de esta vitamina se puede realizar una entrevista dietética al paciente u otras opciones menos utilizadas que serían la cuantificación del contenido de vitamina K de los alimentos consumidos¹⁵⁷ o los niveles plasmáticos de vitamina K1 y de osteocalcina o protrombina descarboxiladas²⁶. La apolipoproteína E (ApoE), es la proteína encargada de la absorción hepática de la vitamina K, y sus polimorfismos pueden ser determinantes en la absorción de la misma. ApoE es una proteína polimórfica definida por 3 alelos: E2, E3 y E4, definidos por 2

SNPs rs429358 y rs7412, localizados en un solo locus en el cromosoma 19. El haplotipo E3/E3 es el que presenta mayor frecuencia en la población caucásica, seguido por el haplotipo E3/E4 y E2/E3¹⁵⁸. Se ha descrito que individuos con genotipos E4/E4 y E3/E4 necesitaron dosis inferiores de acenocumarol para alcanzar la anticoagulación estable que los individuos con el genotipo E3/E3. Los sujetos con el genotipo E2/E2 necesitaron dosis mayores de acenocumarol para alcanzar la anticoagulación estable en comparación con los individuos E3/E3. Los individuos con el alelo E4 requieren dosis inferiores de acenocumarol¹⁵⁹, aunque en los afroamericanos con E4 se requieren dosis superiores de warfarina¹⁶⁰.

Otro de los polimorfismos estudiados últimamente en la farmacogenética del acenocumarol es el CYP4F2 (V433M) el cual podría ejercer un papel moderado en cuanto a la dosis necesaria para alcanzar el INR deseado¹⁶¹.

Para los pacientes en tratamiento con AVK, el objetivo es alcanzar el INR en rango terapéutico lo antes posible y mantenerlo el mayor tiempo. Ante la evidencia de la influencia de CYP2C9 y VKORC1 en la variabilidad en la dosis de warfarina, la FDA publicó una recomendación favorable para el uso de estos marcadores en la determinación del ajuste de la dosis inicial de warfarina¹⁶². Después elaboraron una tabla de recomendación de dosis inicial de warfarina que incluía la determinación genética de CYP2C9 y VKORC1. A partir de este comunicado de la FDA en cuanto a los perfiles genéticos y dosis estable de warfarina, se han propuesto varios algoritmos tanto para warfarina como para acenocumarol^{163,164} incluyendo variables clínicas, demográficas y genéticas como factores predictivos de la dosis necesaria de acenocumarol como de warfarina.

Con respecto a los determinantes genéticos de los niveles de dabigatrán en plasma y su relación con la respuesta clínica, según el estudio RE-LY se ha visto que de los 3 SNP, CES1 SNP rs 2244613; rs8192935 y ABCB1 SNP rs4148738 que pudieran estar relacionados con las concentraciones del anticoagulante y con la posibilidad de producir hemorragias, el único que tiene impacto por estar presente en un 32,8% de los pacientes del estudio es el CES1 rs2244613, el cual se ha asociado a una baja exposición a dabigatrán y un bajo riesgo de sangrado¹⁶⁵. Estos SNP, no tienen ninguna relación con los SNP que participan en el metabolismo de la vitamina K y de las cumarinas.

En los últimos años se han realizado avances importantes en farmacogenética, cuyo objetivo final no es otro que el de poder individualizar la terapia farmacológica de los pacientes. Actualmente son

muchos los fármacos con los que se recomienda la realización de test farmacogenéticos antes de su utilización pero aún quedan muchos estudios por realizar para poder instaurar esta técnica en la práctica clínica.

JUSTIFICACION, HIPOTESIS, OBJETIVOS

3. JUSTIFICACION, HIPOTESIS Y OBJETIVOS

3.1 JUSTIFICACIÓN

El tratamiento anticoagulante oral con AVK supone un reto para los clínicos debido a su estrecho margen terapéutico y a la gran variabilidad individual en relación a la dosis requerida para conseguir el INR terapéutico, habitualmente entre 2.0 y 3.0. La importancia de un adecuado control del efecto anticoagulante radica en que en el caso de no llevarse a cabo de forma eficaz, el paciente podría sufrir de complicaciones eventualmente mortales como son la hemorragia y la tromboembolia.

La posibilidad de un adecuado control aún se complica más desde el momento en que los factores que influyen en esa variabilidad interpaciente solo se conocen parcialmente, habiéndose descrito factores genéticos y no genéticos, que en su conjunto solo son capaces de predecir un 62% de la variabilidad de la dosis de warfarina, existiendo solo datos parciales para el acenocumarol. En cuanto a los factores genéticos se han valorado hasta 29 genes que codifican diversas proteínas implicadas en el metabolismo de la vitamina K y su interacción con los AVK. Solo alguno de ellos se ha mostrado determinante a la hora de predecir la respuesta individual al tratamiento anticoagulante oral, sobre todo a la warfarina, si bien para el acenocumarol, el AVK más utilizado en España, está menos estudiado. Así, el efecto anticoagulante de una determinada dosis de AVK varía en virtud del polimorfismo de algunos de estos genes. Por lo tanto se convierte en potencialmente predecible, al menos parcialmente, la dosis anticoagulante óptima para conseguir un determinado INR terapéutico.

La valoración de una manera conjunta de factores no genéticos (edad, peso, medicación concomitante) y genéticos (polimorfismos de las enzimas relacionadas con la vitamina K y la cumarina) podría permitir la prescripción de una pauta personalizada de anticoagulación permitiendo instaurar una dosis de acenocumarol que asegurara una rápida anticoagulación en rango terapéutico, una menor variabilidad de su efecto anticoagulante a largo plazo, menor frecuencia de hemorragias y eventos tromboembólicos y una menor mortalidad, así como un menor consumo de recursos sanitarios.

Aparte de estos factores, diversos estudios han demostrado que con una suplementación pequeña de vitamina K diaria, podría mejorar la estabilidad en el control de la anticoagulación en pacientes que son tratados con AVK.

Los estudios realizados hasta la fecha son sobre todo con warfarina y este estudio puede aportarnos luz sobre estrategias fáciles y potencialmente útiles para conseguir una adecuada anticoagulación con acenocumarol, el fármaco AVK más utilizado en nuestro medio.

3.2 HIPÓTESIS

La determinación de los perfiles genéticos de las proteínas y enzimas implicados en el metabolismo de la vitamina K y del acenocumarol asociado a la suplementación de vitamina K en la dieta, es de utilidad en la mejora de la farmacoterapia de pacientes diagnosticados de FA y enfermedad tromboembólica venosa que inician tratamiento de larga duración con acenocumarol, aumentando la seguridad, la eficacia y disminuyendo los eventos adversos como hemorragias y tromboembolias.

3.3 OBJETIVO PRINCIPAL

Comparar la estabilidad del Tiempo en Rango Terapéutico (con un INR en rango 2.0-3.0) del efecto anticoagulante del acenocumarol más bajas dosis de vitamina K frente al tratamiento estándar con acenocumarol

3.4 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Comparar los mg semanales necesarios hasta conseguir el primer INR en rango terapéutico, de los pacientes con acenocumarol más dosis bajas de vitamina K frente a acenocumarol.
- Comparar el tiempo necesario hasta conseguir el primer INR en rango terapéutico de los pacientes con acenocumarol más dosis bajas de vitamina K frente a acenocumarol.
- Comparar la dosis inicial de acenocumarol hasta alcanzar INR en rango terapéutico (días) de los pacientes con acenocumarol más dosis bajas de vitamina K frente a acenocumarol.

- Comparar los mg semanales necesarios de acenocumarol hasta conseguir el primer INR en rango terapéutico según los diferentes polimorfismos del metabolismo del acenocumarol y vitamina K.
- Comparar el tiempo necesario hasta conseguir el primer INR en rango terapéutico según los diferentes polimorfismos del metabolismo del acenocumarol y vitamina K.
- Comparar la dosis semanal (en mg semanales) de acenocumarol necesarios para mantener el INR en rango terapéutico de los pacientes con acenocumarol más dosis bajas de vitamina K frente a acenocumarol.
- Comparar la dosis semanal (en mg semanales) de acenocumarol necesarios para mantener el INR en rango terapéutico según los diferentes polimorfismos del metabolismo del acenocumarol y vitamina K.
- Comparar la dosis inicial de acenocumarol hasta alcanzar INR en rango terapéutico (días) según los diferentes polimorfismos del metabolismo del acenocumarol y vitamina K.
- Comparar las diferencias en parámetros de seguridad (hemorragias mayores y mortales, eventos tromboembólicos venosos y arteriales y muertes) del tratamiento estándar con acenocumarol frente al tratamiento con acenocumarol y dosis bajas de vitamina k.

MATERIAL Y METODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio tipo ensayo clínico, fase III, unicéntrico, aleatorizado, controlado frente a placebo, de estabilidad del INR en el tratamiento anticoagulante oral con acenocumarol frente a acenocumarol más vitamina K. El ensayo fue autorizado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) en mayo de 2011, Nº Eudrat CT 2009-015858-38 Código ACENO-K-01-2009 y por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Santa María del Rosell.

El ensayo fue doble ciego, tanto para el paciente como para el investigador principal y hematólogo, utilizándose una tabla aleatorizada en la que se asignaba a los pacientes a dosis bajas de vitamina K (100 µg/día) o placebo, indicando la rama de tratamiento, agrupados en bloques de 4 para facilitar la comparabilidad entre los dos grupos en el caso de suspensión precoz del estudio. Esta tabla fue depositada en el Servicio de Farmacia para la realización de la solución de vitamina K o placebo y su asignación a cada código. La monitorización del ensayo fue llevada a cabo por la empresa CABYC, SL, quien también se encargó de crear el listado de aleatorización de pacientes, la monitorización tanto de las visitas como de los eventos adversos graves, comprobación de la fidelidad de los datos recogidos con la Historia Clínica y del volcado de los datos a una base de datos.

Con respecto a la medicación del estudio, todos los pacientes tomaron acenocumarol (Sintrom®) prescrito y dosificado según la práctica clínica habitual, durante todo el periodo de estudio. Se inició el acenocumarol dependiendo del peso, sexo y edad a dosis entre 2, 3 y 4 mg diarios los dos primeros días, al tercer día al paciente se le realizó de nuevo la determinación del INR para titular la dosis de acenocumarol; posteriormente, entre el día 5-7 se le realiza de nuevo otro control de INR siendo las dosis ajustadas por el hematólogo a la vista del INR del día de cada una de las visitas. Después de esta primera semana el paciente del ensayo fue citado cada mes para volver al Servicio de Hematología titular las dosis de acenocumarol y realizar las visitas del estudio.

El Servicio de Farmacia del Hospital fue el encargado de preparar en un frasco de color topacio una solución acuosa de fitometadiona (Vitamina K) a una concentración de 100 µg por ml (no existe comercializada) y otra solución de placebo (la cual solo contenía agua), las dos con 40 ml de solución. Estas soluciones eran dispensadas a los pacientes del ensayo según la rama de tratamiento junto con una jeringa de 2ml para facilitar su administración. Todos los pacientes

debían tomarse 1 ml diario de la solución acuosa. El frasco de solución se iba renovando mensualmente, según acudían los pacientes a las visitas del estudio o a las visitas no programadas en el caso de que requirieran de una nueva dispensación. El enmascaramiento del tratamiento se conseguía suministrando a todos los pacientes del ensayo una solución de igual aspecto macroscópico. Para poder fabricar este medicamento en investigación en el Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Santa Lucía (HGUSL), la AEMPS de acuerdo con la Consejería de Sanidad de la Región de Murcia verificó el cumplimiento de las normas de correcta fabricación de medicamentos en investigación en un Servicio de Farmacia en el contexto de un ensayo clínico no comercial (de acuerdo con el punto 2 del artículo 3 del ORDEN SCO/256/2007, modificada por la orden SCO/362/2008, de 4 de febrero). Esta autorización se consiguió ex profeso para nuestro ensayo clínico el día 26 de mayo de 2011.

El ensayo recibió además para su realización una subvención de la fundación Séneca-Agencia de Ciencia y Tecnología de la Región de Murcia para proyectos de investigación independientes.

4.2 POBLACIÓN A ESTUDIO

En este estudio se incluyeron los pacientes consecutivos de ambos sexos que precisaron de anticoagulación oral con AVK durante al menos 3 meses y fueron controlados en el HGUSL. Este grupo lo conformaron fundamentalmente pacientes con arritmias cardíacas, sobre todo fibrilación auricular, y enfermedad tromboembólica venosa.

Todos los pacientes se reclutaron de la consulta de Anticoagulación del Servicio de Hematología, punto común de todos los pacientes que se anticoagulan en el hospital y en el resto del Área Sanitaria II, su zona de referencia.

4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN EN EL ESTUDIO

La participación en el estudio fue voluntaria, para la cual los pacientes firmaron un consentimiento informado de acuerdo con la ley de investigación biomédica del 4 de julio del 2007 (RD 223/2007) según el protocolo del estudio aprobado previamente por el CEIC del Hospital Universitario Santa María del Rosell. En dicho consentimiento el paciente fue informado del objetivo del trabajo y aceptó participar libremente (anexo1). También en el momento de la inclusión de los pacientes en

el estudio se almacenó una muestra de sangre necesaria para la determinación posterior de los polimorfismos previo consentimiento firmado por el paciente (anexo2).

Los pacientes seleccionados para el estudio tenían que cumplir con los siguientes requisitos:

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años con indicación de iniciar el tratamiento anticoagulante oral durante al menos 3 meses.
- Firmar el consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con indicación de tratamiento anticoagulante con un INR objetivo diferente a 2.0-3.0.
- Pacientes que no deberían ser tratados con acenocumarol a opinión del investigador principal.
- Contraindicación al tratamiento anticoagulante oral con acenocumarol.
- Pacientes con alguna enfermedad gastrointestinal que impida la normal absorción de la vitamina K o del acenocumarol.
- Embarazadas o mujeres en periodo de lactancia.
- Mujeres en edad fértil que rehúsen la utilización de algún método anticonceptivo.
- Sospecha de incapacidad de cumplir el tratamiento de forma adecuada o condiciones que limiten su fiabilidad (alcoholismo, drogadicción, ausencia de domicilio, etc)
- Pacientes con una esperanza de vida menor de 3 meses.
- Ingesta de alcohol superior a 40 gramos diarios.

Criterios de retirada:

- Se retiraron los pacientes del estudio toda vez que suceda un evento adverso y/o alguna circunstancia clínica que justificó la retirada o suspensión temporal del tratamiento anticoagulante.

4.4 ATENCIÓN FARMACÉUTICA

El seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes (SFT) se realizó según la Metodología Dader¹⁶⁶, diseñada por el grupo de investigación en atención farmacéutica de la Universidad de Granada.

El método Dáder se basa en la obtención de la Historia Farmacoterapéutica del paciente (problemas de salud que presenta, medicación que se toma) y la evaluación del estado de situación a una fecha determinada, con el fin de identificar y resolver los posibles problemas relacionados con los Medicamentos (PRM).

El procedimiento consta de 7 fases¹⁶⁷: oferta del Servicio, primera visita, estado de situación, fase de estudio, fase de evaluación, fase de intervención, resultado de la intervención y nuevo estado de la situación

a) Oferta del Servicio

En este caso la fase de oferta del Servicio, la realiza el Servicio de Farmacia del hospital y va dirigido a explicar de forma clara y concisa la prestación sanitaria que va a recibir el paciente.

b) Primera visita

El objetivo de la primera entrevista es elaborar la Historia Farmacoterapéutica del paciente para obtener información de su salud y de los medicamentos que toma.

c) Estado de situación

El estado de situación es un documento que muestra a modo de resumen, la relación de los problemas de salud y los medicamentos del paciente a una fecha determinada. Permite tener una visión general del paciente una vez realizada la primera entrevista.

d) Fase de Estudio

La fase de estudio es la etapa que permite encontrar la mejor evidencia científica disponible a partir de una búsqueda de la información, realizada en las fuentes más relevantes, con rigor y centrada en la situación clínica del paciente.

La fase de estudio debe aportar la información necesaria que permita: evaluar críticamente la necesidad, efectividad y seguridad de la medicación que utiliza un paciente a una fecha determinada. Diseñar un plan de actuación con el paciente y el equipo de salud que permita mejorar y/o preservar los resultados de la farmacoterapia de manera continua en el tiempo. Promover la toma de decisiones clínicas basada en la evidencia científica durante todo el proceso de SFT.

e) Fase de Evaluación

El objetivo de esta fase es identificar los resultados negativos asociados a la medicación (RNM) que presenta el paciente, así como las sospechas de RNM¹⁶⁸. La clasificación de los RNM es la siguiente:

- NECESIDAD.

Problema de Salud no tratado. El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita.

Efecto de medicamento innecesario. El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.

- EFECTIVIDAD

Inefectividad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación.

Inefectividad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.

- SEGURIDAD

Inseguridad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.

Inseguridad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

f) Fase de intervención

El objetivo de esta fase es poner en marcha el plan de actuación y establecer estrategias de intervención.

Una intervención farmacéutica es cualquier acción (actividad) que surge de una toma de decisión previa, y que trata de modificar alguna característica del tratamiento, del paciente que lo usa o de las condiciones que lo envuelven con el fin de revolver ó prevenir los PRM, preservar o mejorar los resultados positivos alcanzados y asesorar o instruir al paciente para conseguir un mejor cuidado y seguimiento de sus problemas de salud y mejor uso de los medicamentos.

g) Resultado de salud y nuevo estado de salud

Las entrevistas farmacéuticas tras la fase de intervención cierran el proceso de seguimiento del paciente, haciéndolo cíclico. El SFT finaliza solo cuando éste o el farmacéutico deciden abandonarlo.

4.4.1 Seguimiento farmacoterapéutico de pacientes en el estudio

Todos los pacientes incluidos en el ensayo fueron entrevistados por el médico y por el farmacéutico una vez al mes durante la duración del estudio que como mínimo fue de 3 meses.

Todas las entrevistas tuvieron lugar en el HGUSL en la consulta de Anticoagulación de Hematología. La duración de cada entrevista fue aproximadamente de unos 30 minutos, salvo la inicial que tenía una duración superior.

Las visitas programadas estaban determinadas como Visita 0 o de selección, Visita 1 o de aleatorización, Visitas 2, 3, 4, 5, 6 y Visita Final, habitualmente mensuales (30 días \pm 5 días), pudiendo realizarse visitas no programadas cada vez que suceda un evento o la situación del paciente la requiriera.

Durante la Visita 0 y Visita 1 (se realizaron conjuntamente de forma que se evitaran desplazamientos del paciente entre ambas visitas) se registraron los siguientes datos:

- 1.- Obtención del consentimiento informado por escrito firmado por el paciente: dos copias, una para el paciente y otra que se guardaba en el archivo maestro del estudio.
- 2.- Revisión de los criterios de selección del estudio.

3.- Elaboración de la historia farmacoterapéutica del paciente, a través de la cual se recogieron los siguientes parámetros:

- Datos demográficos: edad, sexo, peso, talla, nº historia clínica (posteriormente se asigna el número de aleatorización y número de paciente en el ensayo para salvaguardar la confidencialidad de los datos), fecha de inclusión en el estudio.

- Datos clínicos: diagnóstico que indique el tratamiento anticoagulante, fecha de diagnóstico, exploración física (tensión arterial y frecuencia cardiaca), otros diagnósticos concomitantes.

- Datos terapéuticos: fármacos que el paciente está tomando en el momento de inclusión en el estudio y hasta cuatro semanas antes, así como la fecha de inicio del mismo. Diferentes productos dietéticos y de parafarmacia o similares (hierbas medicinales, etc), que pudiera tomar, clasificándose según su grado de influencia sobre el metabolismo del acenocumarol basado en la información de las interacciones con relevancia clínica.

- Hábitos: hábitos tóxicos (tabaco, alcohol), ejercicio físico/sedentarismo.

- Parámetros analíticos de laboratorio: hemograma (hemoglobina y recuento leucocitario y plaquetario), bioquímica y coagulación (tiempo de protombina, INR y TPTa). Todos ellos en sangre venosa. Para determinar el INR el análisis se realiza en sangre capilar mediante punción digital cuantificándose mediante el dispositivo ProTime®. Además se realizaría un Test de embarazo a todas las mujeres en edad fértil.

- Electrocardiograma al inicio del estudio si no lo aporta el paciente para la valoración de la FA.

- Entrevista dietética sobre la ingesta habitual de vitamina K, mediante cuestionario sobre consumo de alimentos y suplementos dietéticos con un contenido medio-alto de vitamina k y extrapolación desde el consumo medio semanal al consumo medio diario equivalente.

- Polimorfismos genéticos (SNP), mediante la extracción de ADN a partir de muestras de sangre al inicio del estudio. Los SNP que se determinan son rs9923231 para el gen VKORC1; rs1057910 y rs1799853 para el gen CYP2C9; rs2069919 para el gen PROC; rs2290228 para el gen de la Calumenina; rs429358 y rs7412 para el ApoE y el rs1687390 y rs3762055 para el gen ORM1-2. Los

resultados de los dos polimorfismos del gen ApoE también fueron considerados de acuerdo con la distribución por haplotipos (E2, E3 y E4) como han evaluado otros autores¹⁵⁸.

4.- En esta primera visita se le da al paciente el primer frasco de solución de vitamina K o placebo junto con una jeringuilla que devolverá en la siguiente visita.

Durante la 2ª y siguientes entrevistas se registraron los siguientes datos:

1.- Datos terapéuticos: tratamiento concomitante si hay variación, reacciones adversas detectadas desde la última visita, suspensión temporal del fármaco y motivo/s de la misma, acontecimientos adversos (hemorragias y episodios tromboembólicos).

2.- Datos clínicos: tensión arterial, frecuencia cardiaca.

3.- Grado de cumplimiento del tratamiento (como porcentaje de cumplimiento, esto es, la cantidad tomada dividida entre la cantidad que debería haber tomado el paciente) como ml de la solución de vitamina K. El paciente devuelve el frasco de vitamina k que se ha estado tomando y se le da otro nuevo.

4.- Entrevista dietética para determinar el consumo de vitamina K a través de alimentos y suplementos.

5.- Valores de INR. Con punción digital. Se pauta la dosis de acenocumarol que el paciente debe tomar hasta la siguiente consulta.

6.- Adherencia al tratamiento según el cuestionario SMAQ (anexo 3).

7.- Satisfacción con la medicación a través del cuestionario TSQM-II (anexo 4).

Se recogen todos estos parámetros en cada visita hasta la visita final en la que el paciente queda en tratamiento solo con acenocumarol y finaliza su inclusión en el ensayo clínico.

4.4.2 Evaluación de la adherencia al tratamiento

Para evaluar la adherencia al tratamiento se utilizó el cuestionario Simplified Medication Adherence Questionnaire (SMAQ)¹⁶⁹ aplicable en nuestro estudio. Este cuestionario mide la adherencia de

forma semicuantitativa. Además de este cuestionario, otra forma de medir la adherencia en este ensayo fue según el remante en ml que devolvían los pacientes tanto de la solución de vitamina K como de placebo y convirtiéndolo en porcentaje de adherencia según la fórmula siguiente: $\% = 100 \times \frac{Z-Y}{W}$; donde Z es el volumen administrado en la visita anterior (40 ml); Y es el volumen devuelto y W son los ml tomados desde la entrega de la solución hasta su devolución.

4.4.3 Evaluación de la satisfacción con la medicación

La satisfacción con la medicación, en este caso con la solución de vitamina k y acenocumarol, fue evaluada utilizando el cuestionario TSQM-II en castellano. Este cuestionario consta de 11 items, con una puntuación diferente según la respuesta, que oscila entre 0 (muy insatisfecho) a 10 (muy satisfecho), con los que se puede evaluar la satisfacción en cuanto a la efectividad del tratamiento, efectos adversos, administración y satisfacción en general¹⁷⁰.

4.5 ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Se definió Acontecimiento Adverso (AA) cualquier episodio o experiencia médica desfavorable en un paciente perteneciente al ensayo clínico.

La valoración de la intensidad del acontecimiento adverso se basó en las siguientes definiciones: leve (el AA es apreciado por el paciente pero no interfiere con su vida), moderado (AA produce molestia e interfiere con la vida habitual), grave (AA que pone en peligro la vida del paciente, requiere hospitalización, cáncer o discapacidad o cualquier situación que da lugar a la muerte).

Se hizo especial hincapié en el caso de aparecer hemorragias mayores o mortales, y eventos tromboembólicos. Dentro de los procesos hemorrágicos, según los criterios de la Internacional Society of Trombosis and Haemostasis (ISTH)¹⁷¹, definimos la hemorragia mayor como aquella que conduce a la muerte del paciente, produce un descenso de 2 g/dl de la hemoglobinemia o requiere de la trasfusión de dos concentrados de hematíes o es intracerebral, intraespinal, intraarticular, pericárdica, intramuscular con síndrome compartimental, intraocular o retroperitoneal. Hemorragia menor fue definida como cualquier hemorragia que no cumplía criterios de mayor. Consideramos eventos tromboembólicos tanto venosos como arteriales.

Se llevó un registro de los acontecimientos adversos, estuviesen o no relacionados con el tratamiento del estudio, determinando la causalidad de los mismos y comunicando antes de 24

horas los acontecimientos definidos como graves mediante fax enviado a la empresa de monitorización del estudio, CABYC quien notificaría a la autoridad competente.

En cuanto a la valoración de causalidad entre el acontecimiento adverso y el fármaco en estudio se realizó usando las siguientes definiciones: no relacionado, raramente relacionado, posible, probable, seguro y desconocido.

4.6 DOCUMENTOS FUENTE

Consideramos documentos fuente todos aquellos documentos de origen con información clínica y médica del paciente, como son la historia clínica, analíticas, informes clínicos y médicos, resultados de coagulación, encuesta de hábitos y resultado de polimorfismos. Todos estos datos fueron codificados para conservar la confidencialidad relativa a los pacientes.

Estos datos fueron trasladados con exactitud y precisión al cuaderno de recogida de datos (CRD) (anexo 5). Se comprobó su exactitud con la monitorización de la empresa CABYC. Los documentos fuente son conservados en el hospital en la historia clínica del paciente, así como los datos originales de los pacientes y depositados en un lugar adecuado y seguro durante 15 años según la legislación vigente.

El contenido de los CRD, los datos de cada paciente y todos los datos y documentación generada por el estudio son estrictamente confidenciales y dicha confidencialidad se respetará según indica la legislación vigente Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal. Se informa a los pacientes que los datos obtenidos en el ensayo clínico serán guardados y analizados garantizando el anonimato, en cumplimiento de la ley.

4.7 VALORACIÓN DE LA EFICACIA

El parámetro principal de eficacia fue el tiempo en el que el paciente consiguió estar en rango terapéutico durante la fase crónica de la anticoagulación.

En la fase inicial de tratamiento se valoró como variable resultado el tiempo (días) hasta conseguir el primer INR en rango terapéutico desde que se inicia el tratamiento con acenocumarol y vitamina K o placebo, así como los mg necesarios de acenocumarol para conseguir este primer INR. Con estas variables se pretendió valorar fundamentalmente la influencia de los polimorfismos, en la

dosis eficaz de inicio de acenocumarol. A todos los efectos se consideró que el valor de INR estaba fuera de rango terapéutico si es inferior a 2.0 o superior a 3.0.

Durante la fase crónica de anticoagulación, el cálculo del TRT se realizó mediante el método de Rosendaal¹¹³. También se valoró los mg necesarios de acenocumarol para mantener el INR en rango durante esta fase de anticoagulación. En todos los casos se comparó la eficacia del tratamiento con vitamina K con la de placebo. La dosis de mantenimiento en la fase crónica de acenocumarol se consideró como aquella que tomaba el paciente en el momento en que se obtenían los INR en rango y se iniciaba en el momento de conseguir el 1^{er} INR en rango terapéutico. De igual forma se valoraron estos parámetros según los diferentes polimorfismos.

Se recogieron los valores de las diferentes variables del ensayo clínico en una hoja de cálculo que fue analizada cuando finalizó el ensayo mediante el programa estadístico SPSS v.21.

Se analizaron las diferencias en parámetros de seguridad del tratamiento estándar con acenocumarol frente al tratamiento con acenocumarol y dosis bajas de vitamina K.

4.8 CONTROL Y GARANTÍA DE CALIDAD

Con el fin de garantizar el respeto de las normas de Buena Práctica Clínica (BPC) y declaración de Helsinki, el estudio fue monitorizado por el personal designado por el promotor a efectos de organización del estudio y para detectar errores o deficiencias que fueron corregidas y eliminadas.

El investigador principal y su equipo se aseguraron de que se salvaguardaran los derechos y bienestar de los pacientes, que se cumplió el protocolo, la normativa aplicable y los requisitos éticos. Además se aseguró de la exactitud de los datos recogidos en el CRD.

El estudio se realizó de conformidad con el protocolo siguiendo los procedimientos normalizados de trabajo (PNT) designados por el promotor, además se siguió las guías BPC (CPMO/ICH/135/95), el R.D. 223/2004 en materia de ensayos clínicos y los principios expresados en la declaración de Helsinki y enmiendas sucesivas. El ensayo se realizó cumpliendo con la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.

De acuerdo a la legislación vigente (RD 223/2004, artículo 8) y las BPC, se contrató ex profeso y a través de la Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia una

póliza de seguro de responsabilidad civil con el fin de cubrir todos los posibles daños y perjuicios que el sujeto pudiera sufrir como consecuencia de la administración del medicamento en estudio durante la realización del ensayo clínico.

4.9 ESTUDIOS GENÉTICOS DE SUSCEPTIBILIDAD Y DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

4.9.1 Muestras

Para el estudio farmacogenético se utilizó como muestra la capa leucoplaquetar obtenida por centrifugación a 2500 rpm durante 5 minutos de los tubos de hemograma de los pacientes en tratamiento con acenocumarol y vitamina K o placebo, en el momento de la inclusión en el estudio y tras la firma del consentimiento informado específico para determinación de muestras biológicas (anexo 2)

4.9.2 Extracción de ADN y cuantificación

Se realizó la extracción de ADN de las muestras de la capa leucoplaquetar obtenidas utilizando el método de purificación en columna Qiagen empleando el Kit Quiamp DNA mini kit (Qiagen, Hilden, Alemania) y el equipo automatizado Quiacube (Qiagen, Hilden, Alemania). Se realizó de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

La cuantificación del ADN fue llevada a cabo mediante metodología de absorbancia UV utilizando el espectrofotómetro Biophotometer de Eppendorf (Hamburgo, Alemania).

4.9.3. Genotipado

4.9.3.1 Discriminación alélica por sondas Kaspar

La detección de los polimorfismos rs9923231 (VKORC1); rs1057910 (CYP2C9), rs 1799853 (CYP2C9); rs2069919 (PROC); rs2290228 para el gen de la calumenina rs429358 y rs7412 para el APOE y el rs1687390 y rs3762055 para el gen ORM1-2 se realizó utilizando sondas Kaspar basadas en una PCR competitiva alelo específica empleando la tecnología FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer) para la detección de genotipos. Para la realización de la RCP competitiva se utilizó el equipo de RCP a tiempo real 7500F de Applied Biosystems (Foster City, CA, EEUU) en placa de 96 pocillos.

Las PCR se realizaron bajo las siguientes condiciones: 94º C durante 15 minutos seguidos de 35 ciclos de 57º C durante 25 segundos y 72º C durante 40 segundos. Más detalles del método utilizado se pueden encontrar en <http://www.kbioscience.co.uk>.

4.9.3.2 Análisis del genotipo

- Equilibrio de Hardy-Weinberg

El principio de equilibrio de Hardy-Weinberg determina qué frecuencias deben observarse en la población para cada genotipo en función de las frecuencias de los alelos. En condiciones habituales, si la transmisión de los alelos de los progenitores o los descendientes es independiente y no ocurren fenómenos distorsionadores (como la aparición de nuevas mutaciones o la selección de alelos) la probabilidad de observar una combinación de alelos concreta (un genotipo) depende del producto de las probabilidades (frecuencias) de cada alelo.

Desde el punto de vista estadístico, un polimorfismo constituye una variable categórica con varios genotipos posibles y se suele considerar como categoría de referencia al grupo de individuos homocigotos para el alelo más frecuente. Esto permite definir varios modelos de codificación de los genotipos. En nuestro estudio utilizamos el modelo dominante y el modelo codominante.

- Modelo dominante. Se agrupan los genotipos minoritarios frente al genotipo mayoritario. Con este modelo una única copia del alelo menos frecuente es suficiente para modificar alguna característica. Poseer dos copias del alelo lo modifica en igual magnitud.

- Modelo codominante. Es el más general, se consideran los tres genotipos por separado. Cada genotipo proporciona un riesgo diferente y no aditivo.

4.10 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar y en su caso como mediana \pm rango intercuartílico. Las variables categóricas como porcentajes. Dado que el número de pacientes incluidos en cada uno de los grupos terapéuticos era inferior a 30 y toda vez que no se podía comprobar la normalidad de la distribución de las variables, se realizó la comparación entre las variables cuantitativas continuas mediante el test U de Mann-Whitney o, en el caso de comparaciones múltiples, el test de Kruskal-Wallis. Se realizó además la comparación de medianas

con test no paramétrico. La comparación de las variables categóricas se realizó mediante el test de Chi-cuadrado de Pearson o mediante el test de Fisher si no se cumplían las condiciones para la aplicación del primero. La valoración de la tendencia lineal de la distribución categórica de las variables se comprobó mediante el test de Chi-cuadrado y la asociación lineal por lineal. Se utilizó el programa estadístico SPSS v.21 en el análisis de los datos y en la creación de las figuras.

El análisis se realizó tanto durante el periodo agudo de tratamiento como en las diferentes visitas programadas de seguimiento (día 0, día 2 y resto de días necesarios hasta conseguir una dosis estable de INR, 30 días, 60 días y 90 días y en caso de seguimiento posterior también en cada visita mensual).

RESULTADOS

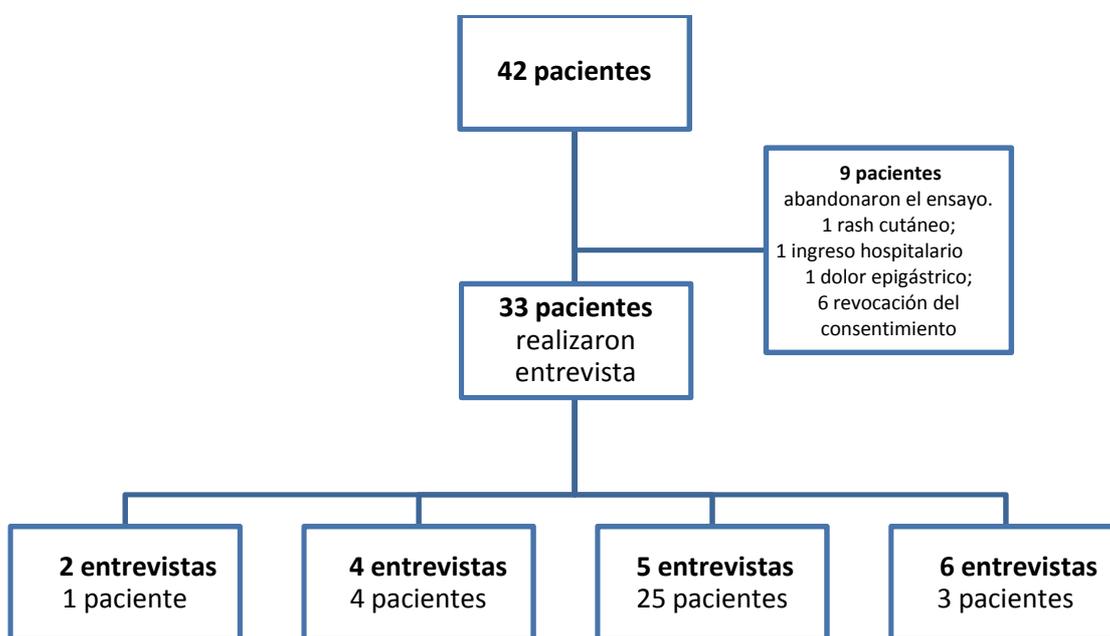
5. RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

5.1.1 Características basales de los pacientes del estudio

Se incluyeron en el estudio del ensayo clínico un total de 42 pacientes, de los cuales 9 de ellos lo abandonaron tras su inclusión por diferentes motivos; 1 de los pacientes por rash cutáneo, que obligó a suspender el acenocumarol por lo que tuvo que abandonar el estudio; 1 por ingreso hospitalario en relación con un dolor torácico por sospecha de ángor lo que motivó el ingreso; 1 por dolor gástrico más dispepsia, por lo que revocó el consentimiento informado; y por último 6 sujetos sin otro motivo que su voluntad expresa, aún en ausencia de incidencias, revocaron el consentimiento para participar en el ensayo. De los demás pacientes que permanecieron en el estudio 3 de ellos llegaron a la visita nº 6, 25 llegaron a la visita nº5, 4 a la visita nº 4 y 1 de las pacientes acabó el ensayo con anterioridad porque después de 2 visitas se le retiró el acenocumarol por reversión de la FA (figura adjunta).

Figura 9. Algoritmo de los pacientes reclutados para el ensayo clínico



Los pacientes que abandonaron el estudio fueron posteriormente identificados como 8 que estaban asignados en el grupo de la solución placebo y 1 en el grupo de vitamina k y sus resultados

no fueron incluidos en el análisis final. De los pacientes seleccionados para el estudio, 19 formaban el grupo con solución de vitamina K y 14 el grupo con solución placebo.

Como se muestra en la tabla 6, no hubo diferencias entre las características clínicas y sociodemográficas basales de los pacientes del grupo de vitamina K y placebo. La distribución de los pacientes según género 14 (42%) eran varones, 8 con solución de vitamina K (42%) y 6 con solución placebo (43%). La edad media fue de 72 años y la diferencia entre el grupo de vitamina k y placebo no fue significativa, 72 ± 11 años frente a 71 ± 6.9 años, respectivamente ($p=0.23$). Otro dato recogido fue el peso y altura donde se observa la homogeneidad entre los dos grupos. El peso en el grupo de vitamina K fue de 83 ± 15 Kg. y en el grupo placebo 81 ± 12 kg. Respecto a la altura, para un total de 15 pacientes, la media fue de $165 \pm 7,1$ cm: para el grupo de vitamina k $164 \pm 6,5$ cm y para el grupo placebo $166 \pm 7,9$ cm ($p= 0,78$)

En relación a la enfermedad motivo de inclusión en el estudio podemos observar que 32 pacientes presentaban fibrilación auricular no valvular (FANV) (97%) y 1 paciente tromboembolismo venoso (3%).

Con respecto a la tensión arterial (TA) sistólica (mm Hg) basal fue muy similar en los dos grupos, 134 ± 17 en el grupo de vitamina K y 132 ± 18 en el grupo placebo al igual que la tensión arterial diastólica (76 ± 11 vs. 76 ± 17 , $p=0,69$). Ninguno de los dos grupos tuvo valores considerados de hipertensión arterial (HTA).

En la tabla 6 se muestran además algunas de las características analíticas recogidas de los pacientes como hemoglobina, creatinina, urea, AST/GOT, ALT/GPT, GGT, LDH, bilirrubina total y directa, y podemos observar que en los dos grupos los valores están dentro de los rangos de normalidad, sin diferencias significativas entre ambos grupos. Otros valores a tener en cuenta son el Tiempo de protombina, INR y Tiempo de protombina activado, destacando que ningún paciente del estudio tenía una alteración de la coagulación antes de iniciar la anticoagulación.

Tabla 6. Características basales de los pacientes

	Vitamina K N=19 (media±SD)	Placebo N=14 (media±SD)	p
Características clínicas,			
Género (varón)	8 (42%)	6 (43%)	0.97
Edad	72±11	71.2±6.9	0.23
Peso (kg)	83.0±15.5	81.1±11.7	0.86
Altura (cm) (N=15)	164±6.5	166±7.9	0.78
Enfermedad motivo de Inclusión,			
Fibrilación auricular	18 (95%)	14 (100%)	0.38
Tromboembolismo venoso	1 (5.3%)	0	
Tensión arterial sistólica (mm Hg)	134±17	132±18	0.82
Tensión arterial diastólica (mm Hg)	76±11	76±17	0.69
Frecuencia cardíaca (lpm)	84±14	78±16	0.38
Características analíticas,			
Hemoglobina (g/dL)	13.3±1.5	14.0±1.1	0.17
Leucocitos (g/dL)	7.19±2.11	6.26±1.18	0.22
Plaquetas (*10 ³ /μL)	225.7±74.8	198±26.2	0.34
Glucosa (mg/dL)	114±25	103±21	0.26
Creatinina (mg/dL)	1.00±0.46	0.86±0.36	0.71
Urea (mg/dL)	54±14	42±11	0.02
Sodio (mEq/dL)	141±1.9	142±1.9	0.32
Potasio (mEq/dL)	4.4±0.5	4.2±0.5	0.23
Calcio (mg/dL)	8.90±2.7	9.8±0.5	0.54
Proteínas totales (mg/dL)	6.9±0.7	7.6±1.2	0.11
AST/GOT (UI/dL)	23±9.8	28±15	0.29
ALT/GPT (UI/dL)	25±15	36±39	0.53
GGT (UI/dL)	51±34	61±92	0.62
LDH (UI/dL)	193±42	192±23	0.83
FA (UI/dL)	75±17	85±21	0.20
Bilirrubina total (mg/dL)	0.64±0.38	0.69±0.35	0.70
Bilirrubina directa (mg/dL)	0.33±0.35	0.25±0.15	0.85
Tiempo de protrombina (ratio)	1.02±0.06	1.04±0.17	0.53
INR	1.01±0.05	1.06±0.22	0.92
Tiempo de protombina activado (ratio)	1.00±0.11	1.04±0.12	0.25

SD: desviación estándar. AST: aspartato aminotransferasa. ALT: alanina aminotransferasa GGT: gamma glutamil transpeptidasa. LDH: FA: fosfatasa alcalina. INR: International Normalized Ratio TRTa: tiempo de protombina activado.

5.1.2 Comorbilidades y medicación concomitante

Las comorbilidades principales se recogen en la tabla 7. Al valorar los pacientes del estudio, se vio tanto por su entrevista como su perfil farmacoterapéutico que 28 de ellos (84%) referían HTA. Catorce pacientes (42%) padecían diabetes mellitus tipo 2. Trece pacientes del estudio (39%) estaban diagnosticados de hipercolesterolemia y 11 de ellos (33%) con algún tipo de patología cardiovascular.

De todos nuestros pacientes 3 de ellos eran fumadores (2 del grupo placebo y 1 del grupo de vitamina K) y 12 eran exfumadores.

Tabla 7. Comorbilidades de los pacientes del estudio según el grupo vitamina K o placebo.

Comorbilidades	Vitamina k N=19 N (%)	Placebo N=14 N (%)	p
Diabetes Mellitus 2	9 (47%)	5 (35%)	0.50
Hipertensión Arterial	15 (79%)	13 (92%)	0.56
Hipercolesterolemia	7 (36%)	6 (42%)	0.73
Cardiopatía isquémica	6 (31%)	4 (28%)	0.99
Insuficiencia Cardíaca	-	1 (7%)	0.85

Se recogió también toda la medicación concomitante prestando más atención a las que pudieran afectar a la estabilidad del INR. Destacan por su frecuencia los antidiabéticos orales, los β -bloqueantes, diuréticos, ARA II, IECAS, y con especial atención a los fármacos que pudieran ocasionar interacciones con el acenocumarol de importancia clínica como es el caso del omeprazol, simvastatina, amiodarona, digoxina, pentoxifilina (tabla 8).

Tabla 8. Medicación concomitante con acenocumarol con interacciones de importancia clínica

Medicación concomitante	Vitamina k N=19 N (%)	Placebo N=14 N (%)	p
Omeprazol	6 (31%)	3 (21%)	0.52
Simvastatina	3 (15%)	1(7%)	0.45
Amiodarona	1 (5%)	1 (7%)	0.82
Digoxina	3 (15%)	1 (7%)	0.45
Pentoxifilina	1(5%)	1 (7%)	0.82

5.1.3 Riesgo trombótico.

Si observamos la puntuación CHADS₂ (tabla 9) solo para pacientes con FANV (grupo placebo N=14, vit K N=18), los valores recogidos para ambos grupos son muy parecidos con una media de 1.9 para el grupo de vitamina K y 1.7 para el grupo placebo. La mediana es igual para los dos grupos con un

valor de 2. En la figura 10 se recogen estos valores, y se aprecia además que no había en el estudio ningún paciente con un CHADS₂ de al menos 4. La puntuación obtenida según la escala CHADS₂VASC₂ (figura 11), solo para pacientes con FANV, es muy similar en los dos grupos tanto en Media (\pm SD) como en Mediana siendo estos valores 2.8 y 3 respectivamente para el grupo de vitamina K y para el grupo placebo 3.1 y 3 respectivamente. Con esta escala no había ningún paciente con una puntuación de al menos 6 puntos.

Tabla 9. Valoración del riesgo trombótico (solo pacientes con FA).

	Vitamina K N=18	Placebo N=14	p
Puntuación CHADS₂			
Media (SD*)	1.9 \pm 0.9	1.7 \pm 0.7	0.54
Mediana (RIC**)	2 (2)	2 (1)	0.63
0 puntos	1 (5.6%)	0	
1 puntos	5 (28%)	6 (43%)	
2 puntos	7 (39%)	6 (43%)	0.58
3 puntos	5 (28%)	2 (14%)	
\geq 4 puntos	0	0	
Puntuación CHADS₂VASC₂			
Media (SD*)	2.8 \pm 1.1	3.1 \pm 0.9	0.44
Mediana (RIC**)	3 (1)	3 (2)	0.82
0 puntos	0	0	
1 puntos	1 (5.6%)	0	
2 puntos	2 (11%)	4 (29%)	
3 puntos	8 (44%)	6 (43%)	0.62
4 puntos	4 (22%)	3 (21%)	
5 puntos	3 (17%)	1 (7.1%)	
\geq 6 puntos	0	0	

*SD: desviación estándar; ** RIC: rango intercuartílico.

Figura 10. Puntuación obtenida según la escala CHADS₂ para el grupo de vitamina K (N=18) y placebo (N=14)

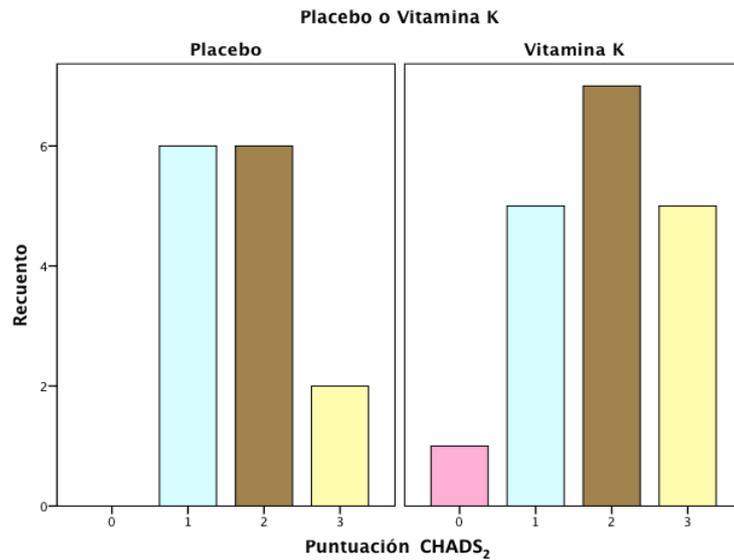
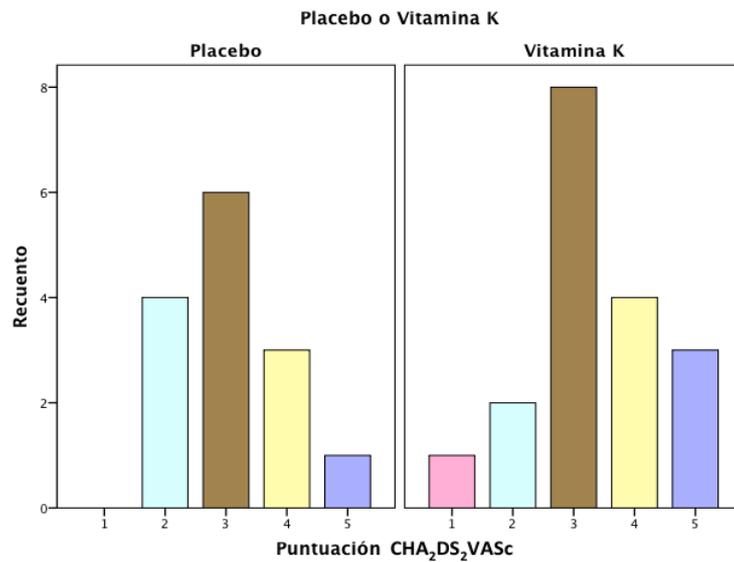


Figura 11. Puntuación obtenida según la escala CHAD₂VASC₂ para el grupo de vitamina K (N=18) y placebo (N=14).



5.1.4 Riesgo hemorrágico

Con respecto a la valoración del riesgo hemorrágico, la escala utilizada fue HASBLED (tabla 10), solo incluyendo pacientes con FANV. Ambos grupos tenían una mediana de 2 y una media de 1.9 para el

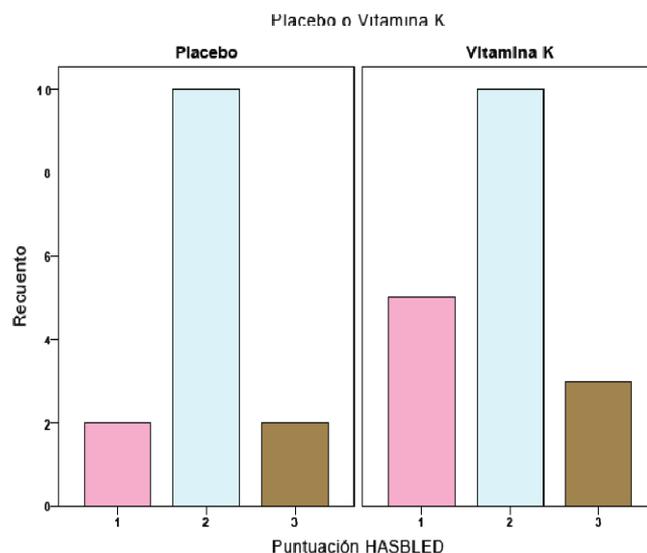
grupo de vitamina K y de 2.0 para el grupo placebo respectivamente ($p= 0.67$). Tanto para el grupo de vitamina K como para el grupo placebo había 10 pacientes en cada grupo con 2 puntos. No hubo ningún paciente con el máximo riesgo (≥ 4 puntos) (figura 12). No hubo diferencias en la comparación de la puntuación HASBLED entre los dos grupos de tratamiento.

Tabla 10. Valoración del riesgo hemorrágico (solo para pacientes con FA).

	Vitamina K N=18	Placebo N=14	p
Puntuación HASBLED,			
Media (SD*)	1.9±0.7	2.0±0.6	0.67
Mediana (RIC**)	2 (1)	2 (0)	0.76
0 puntos	0	0	
1 puntos	5 (28%)	2 (14%)	
2 puntos	10 (56%)	10 (71%)	0.61
3 puntos	3 (17%)	2 (14%)	
≥ 4 puntos	0	0	

*SD: desviación estándar; ** RIC: rango intercuartílico.

Figura 12. Puntuación obtenida según la escala HASBLED para el grupo de vitamina K y placebo



5.1.5 Consumo de vitamina K en la dieta

Con la entrevista realizada al paciente en la visita basal (de inicio) observamos que el consumo en la dieta de vitamina K ($\mu\text{g}/\text{día}$) era mucho mayor que en la visita 2, en la cual el paciente ya conoce los

alimentos que son ricos en vitamina K y debe consumir con moderación. No hay diferencias significativas entre el grupo de vitamina K y placebo pero sí entre el consumo de vitamina K basal y visita 2 en los dos grupos de tratamiento, donde este consumo se reduce significativamente ($p < 0.001$ para el grupo de vitamina K y $p = 0.08$ para el grupo placebo).

Tabla 11. Consumo de vitamina K ($\mu\text{g}/\text{día}$) de los pacientes del estudio obtenidos de la entrevista basal y de la visita primera.

Consumo de Vitamina K ($\mu\text{g}/\text{día}$)	Vitamina K N=19 (media \pm SD)	Placebo N=14 (media \pm SD)	P
Visita Basal	53.7 \pm 27.9	51.9 \pm 29.2	0.87
Visita 2	23.8 \pm 16.6	24.2 \pm 16.0	0.84
	<0.001*	0.08**	P

*Comparación entre el consumo medio de vitamina K en la visita basal y visita 2 en el grupo de vitamina K. ** comparación entre el consumo medio de vitamina K en la visita basal y visita 2 en el grupo placebo.

5.2 ATENCIÓN FARMACÉUTICA

5.2.1 Adherencia al tratamiento

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó un seguimiento farmacoterapéutico, tanto con la medicación del estudio, acenocumarol y solución de vitamina k ó placebo, como de su medicación habitual.

Según el cuestionario de adherencia SMAQ adaptado, el 100% de los pacientes tanto en un grupo como en otro fueron considerados como adherentes, al no dejar de tomar ningún día la medicación.

Se valoró además la adherencia al tratamiento mediante la medida del remanente de solución de vitamina K o placebo que los pacientes devolvían al Servicio de Farmacia, convirtiendo esto en porcentaje de cumplimiento según la fórmula referenciada en material y métodos.

En la tabla 12 se observan los valores recogidos en porcentaje de cumplimiento. Según estos valores tanto en el grupo de vitamina k como en el grupo de placebo podemos ver que la adherencia al tratamiento es más del 100%, sin diferencia entre los 2 grupos de tratamiento.

Tabla 12. Adherencia al tratamiento según el remanente de solución que se devuelve al Servicio de Farmacia y transformado en porcentaje de cumplimiento.

	Vitamina K N=19	Placebo N=14	p
Adherencia al tratamiento			
Visita basal a Visita 2	105±18	108±13	0.58
Visita 2 a Visita 3	107±32	107±18	0.49
Visita 3 a Visita 4	106±19	110±20	0.98
Visita 4 a Visita 5	104±15	103±11	0.55
Visita 5 a Visita 6	106±13	107±1.0	1.00
Global hasta Visita 4	105±17	107±15	0.84
Global	104±15	106±13	0.96

5.2.2 Satisfacción con el tratamiento

Para valorar la satisfacción al tratamiento utilizamos el cuestionario TSQM-II (anexo 4), donde pudimos valorar la efectividad, seguridad, conveniencia de la administración y satisfacción global. Las puntuaciones obtenidas en los cuestionarios tras las segundas entrevistas fueron ligeramente mejor, excepto en el caso de la administración que fue ligeramente peor.

Tabla 13. Puntuación obtenida en el cuestionario TSQM-II.

TSQM-II				
Entrevista (n)	Efectividad (media±SD)	Seguridad (media±SD)	Administración (media±SD)	Satisfacción (media±SD)
1 (33)	76,9±11,9	97,9±8,4	83,8±8,5	79,8±16,4
2 (33)	79,6±7,9	98,7±5,2	82,9±7,4	83±7,6

Valores expresados en media ± desviación estándar.

Cuando se comparó la efectividad, seguridad, conveniencia de la administración y satisfacción del grupo de vitamina k y placebo, los resultados fueron los mostrados en la tabla 14.

Tabla 14. Puntuación media obtenida y desviación estándar de los cuestionarios de adherencia, calidad de vida y satisfacción con la medicación (TSQM-II) por grupos.

	ENTREVISTA	PLACEBO (media±SD)	VITAMINA K (media±SD)	P
EFFECTIVIDAD	1º	80.6±8.7	74.2±13.3	0.24
	2º	77.5±7.6	81.1±7.8	0.60
SEGURIDAD	1º	100	96.2±10.9	0.62
	2º	100	97.6±6.7	0.62
CONVENIENCIA DE LA ADMINISTRACION	1º	85.4±5.9	82.9±10.3	0.47
	2º	84.1±4.8	82±6.9	0.60
SATISFACCION GLOBAL	1º	84.7±4.7	76±20.7	0.32
	2º	84.2±8.3	82±6.8	0.60

SD: Desviación Estándar

5.2.3 Resultados negativos asociados a la medicación (RNM)

En cuanto a los problemas relacionados con el proceso de uso de los medicamentos (PRM), fueron 2 pacientes, que luego se excluyeron del estudio, los que presentaron resultados negativos asociados con la medicación (RNM), clasificado como RNM de seguridad. El primer RNM registrado fue dolor epigástrico con la toma de la solución, que en este caso fue identificada como placebo, por lo que la paciente decidió abandonar el estudio. El segundo RNM fue una reacción tipo rash cutáneo al acenocumarol que supuso la suspensión de éste y de la solución de vitamina K, por lo que también abandonó el estudio.

Algunos de los PRM como son las interacciones y las duplicidades se intentaron corregir con el seguimiento farmacoterapéutico (SFT) del paciente desde el principio hasta finalizar el estudio. Con este seguimiento se intercambiaron fármacos que podrían interactuar con el acenocumarol como el omeprazol que fue sustituido en 9 pacientes (27,27%) por otro inhibidor de la bomba de protones como el pantoprazol. Este fue el intercambio terapéutico más repetido.

La simvastatina es de otro de los fármacos que interacciona a nivel de CYP2C9. En nuestro estudio 4 pacientes tomaban este fármaco pero no se les sustituyó por no ser práctica médica habitual.

Otro de los factores que se tuvo en cuenta fue la alimentación, para evitar las posibles interacciones fármaco-alimento, sobre todo alimentos ricos en vitamina K. Una paciente estaba tomando grandes cantidades de té verde por lo que se le redujo la cantidad y otro de los pacientes tomaba vitaminas enriquecidas con vitamina K, por lo que se le recomendó el cambio a otro tipo de complejo sin vitamina K. Se comprobó en cada visita que seguían estas recomendaciones para evitar interferencias con la medicación del estudio.

5.2.4 Acontecimientos adversos

Durante las entrevistas realizadas al grupo de pacientes se detectaron un total de 16 acontecimientos adversos leves; en 3 de ellos, operación de cataratas, citoscopia y amigdalitis, dejaron de tomar la solución de vitamina K durante unos días, lo cual se tuvo en cuenta al valorar la adherencia. En los 13 acontecimientos leves restantes destacaron una hemoptisis puntual asociada a una faringitis, un cuadro de ansiedad, un cuadro de hipotensión, una artritis de tobillo, una cifra elevada de tensión arterial, una infección urinaria, 3 infecciones respiratorias de vías altas, una infección bucodental, un herpes zóster abdominal y una otitis. Cada uno fue tratado con fármacos que no interactuaban con el acenocumarol.

También se detectó en un paciente un acontecimiento grave al ser ingresado en el hospital por referir un episodio de ángor, por lo que abandonó el estudio. Este acontecimiento no estuvo relacionado con el fármaco del estudio.

Un RNM clasificado de inseguridad cuantitativa detectado y registrado como acontecimiento adverso fue una intoxicación por digoxina en una paciente, no estuvo relacionado con el fármaco del estudio y se resolvió a los pocos días ajustando la dosis de digoxina. Todos los acontecimientos adversos leves se resolvieron sin problema a los pocos días y fueron clasificados como aislados y no relacionados con el fármaco en estudio.

5.2.5 Control del INR y Tiempo en Rango Terapéutico

Se determinó una tendencia estadísticamente no significativa en los días hasta conseguir un INR \geq 2.0 a favor del grupo placebo (figura 14) y en el tiempo en días hasta alcanzar un INR en rango terapéutico fue menor en el grupo vitamina K aunque sin diferencias significativas (tabla 15). Para los pacientes del grupo de vitamina K el TRT fue de 51.6 \pm 29% frente a 46.2 \pm 21% para el grupo de pacientes con placebo (figura 13). El TRT tras la primera determinación en rango fue de 51 \pm 23% para el grupo placebo frente 54 \pm 29% para el grupo de vitamina K, aunque estas diferencias no fueron significativas (figura 15).

Tabla 15. INR y TRT de los pacientes del estudio por grupos, según vitamina K y placebo.

	Vitamina k N=19	Placebo N=14	p
Días hasta INR \geq 2.0	10.3 \pm 6.8	9.5 \pm 10.0	0.16
Días hasta INR entre 2.0 y 3.0	13.0 \pm 10.5	18.3 \pm 16.6	0.60
Tiempo en rango terapéutico	50.6 \pm 28.8	46.2 \pm 21.3	0.58
TRT tras la 1ª determinación en rango.	53.6 \pm 29.5	50.5 \pm 29.5	0.73

Valores expresados como media \pm SD.

Figura 13. TRT para los pacientes del grupo de vitamina K y del grupo placebo durante el estudio.

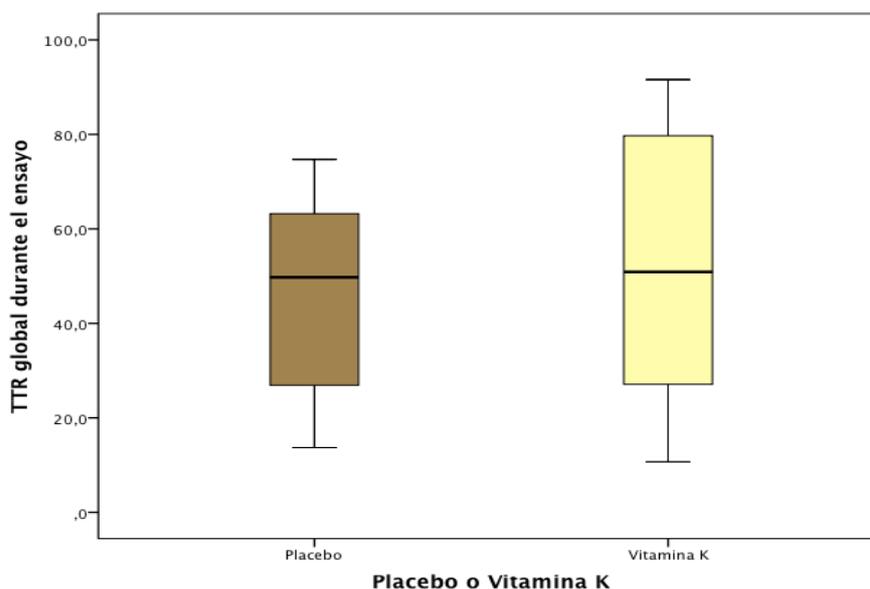


Figura 14. Días hasta conseguir el 1º INR en rango terapéutico en el grupo de vitamina K y placebo.

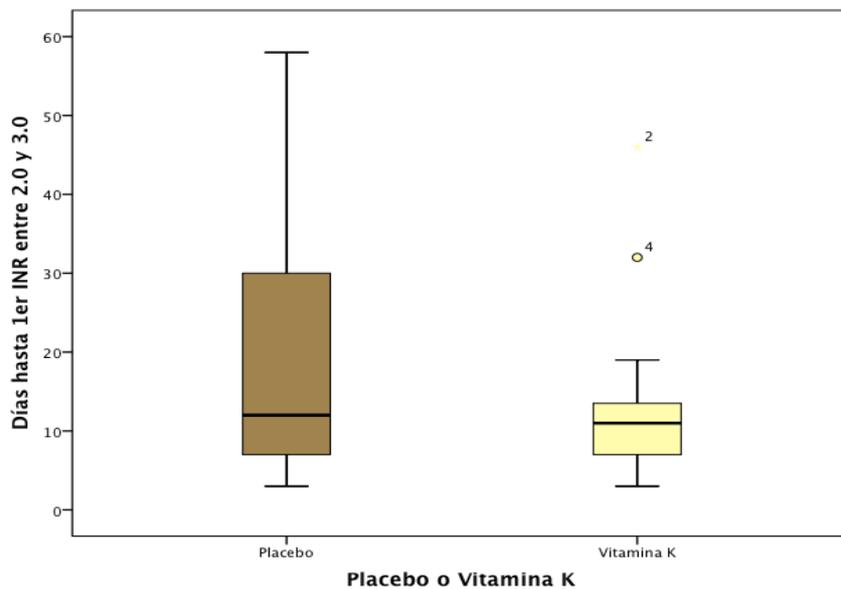
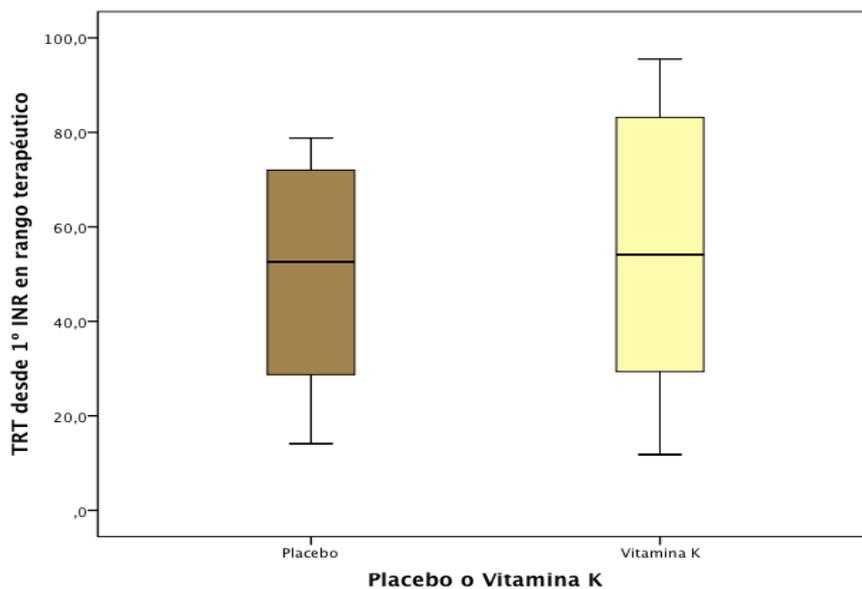


Figura 15. TRT para el grupo vitamina K y placebo a partir del 1º INR en rango terapéutico.



5.2.6 Dosis de acenocumarol en función del control de INR

En la tabla 16 se expresan los mg semanales necesarios de acenocumarol tanto para alcanzar el INR terapéutico como para mantenerse estable en él. En el grupo de la vitamina K, la media de los mg semanales de acenocumarol hasta el primer INR en rango fue de 19.6 ± 5.6 mg semanales y para el grupo placebo 17 ± 6.5 mg semanales; aunque la dosis necesaria fue mayor para los pacientes del grupo de vitamina K, la diferencia no fue estadísticamente significativa, ($p=0.26$) (figura 16).

En cuanto a la media de los mg semanales de acenocumarol necesarios para mantener el INR en rango terapéutico para el grupo de vitamina K fue 19.0 ± 5.9 mg semanales y para el grupo placebo de 16.3 ± 6.0 mg semanales. En este caso la dosis necesaria para mantenerle INR en rango también es mayor para el grupo de vitamina K aunque con una tendencia estadísticamente no significativa ($p=0.20$) (figura 17 y tabla 16).

Tabla 16. Dosis de acenocumarol (mg semanales) necesario para conseguir y mantener el INR en rango terapéutico.

Dosis acenocumarol (mg/semana)	Vitamina k N=19 (media±SD)	Placebo N=14 (media±SD)	p
Dosis para conseguir el 1º INR en rango terapéutico	19.6±5.6	17.0±6.5	0.26
Dosis para mantener el INR en rango terapéutico	19.0±5.9	16.3±6.0	0.20

Figura 16. Dosis (mg) semanales de acenocumarol necesarios para alcanzar el primer INR terapéutico.

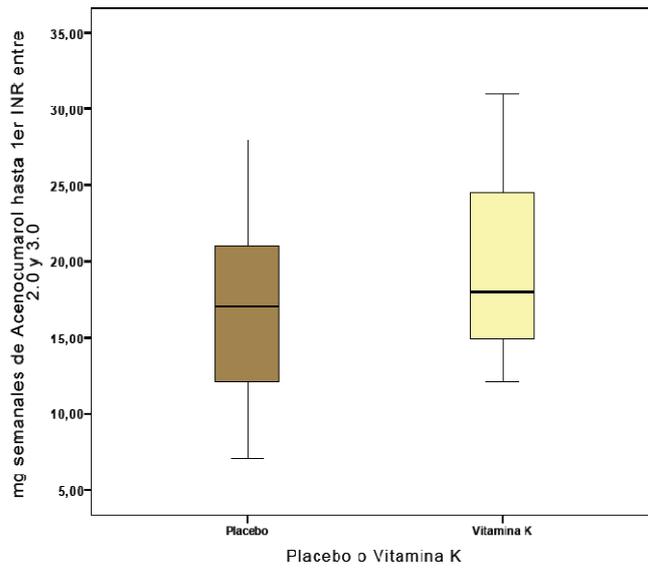
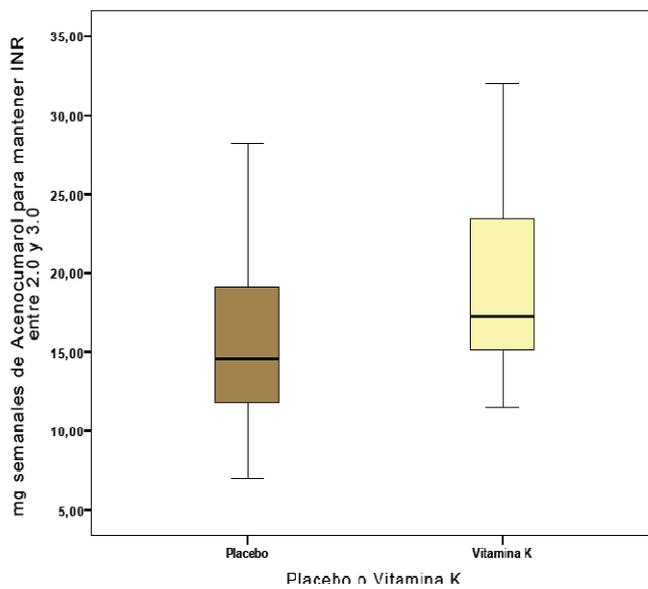


Figura 17. Dosis (mg) semanales de acenocumarol necesarios para mantener el INR en rango terapéutico.



5.2.7 Relación entre la dosis de inicio de acenocumarol y los días hasta alcanzar el INR en rango terapéutico.

Los pacientes del estudio empezaron a tomar acenocumarol cuando llegaron a la consulta de Hematología diagnosticados con FANV o tromboembolismo venoso con dosis de 2, 3 o 4mg y la solución de vitamina k o placebo (tabla 17). Esta dosis de inicio dependía entre otros factores del peso y era el hematólogo el que pautaba la dosis (según material y métodos).

Tabla 17. Dosis de inicio de acenocumarol (mg).

Dosis inicio acenocumarol	Global N=33	Vitamina k N=19	Placebo N=14	p
2 mg	21 (64%)	12 (63%)	9 (64%)	0.68
3 mg	11 (33%)	6 (32%)	5 (36%)	
4 mg	1 (3.0%)	1 (5.3%)	0	
≤3 mg	12 (36%)	7 (37%)	5 (36%)	0.94

Valores expresados como número de pacientes (y %)

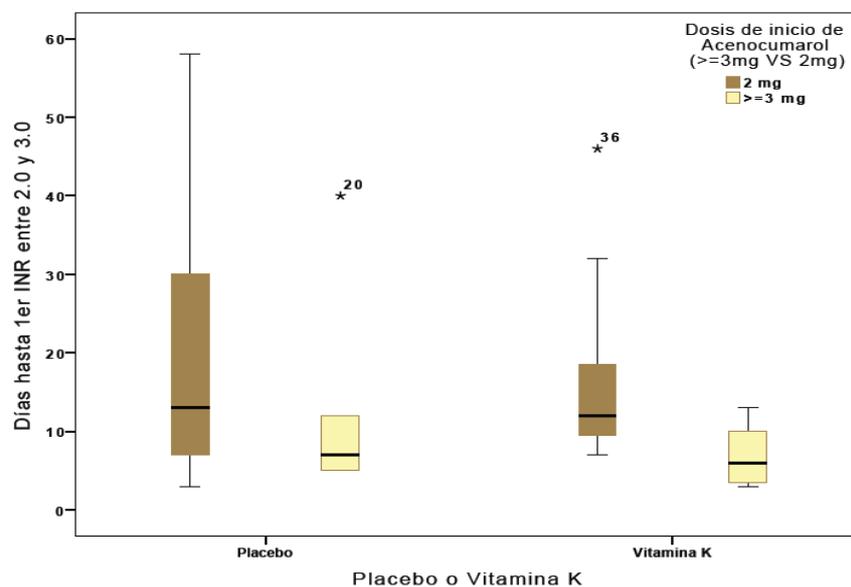
La media del grupo global de días necesarios hasta alcanzar un INR entre 2.0 y 3.0 para pacientes que empezaron con 2 mg de acenocumarol fue 18.3 ± 14.3 días y para pacientes que empezaron con 3 o 4 mg fue de 9.8 ± 10.1 días, observándose una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.02$) (figura 18). También podemos observar esta asociación en el grupo de pacientes con vitamina K donde la media de días para alcanzar un INR entre 2.0 y 3.0 con una dosis inicial de 2 mg es superior a la de los pacientes que empezaron con 3 o más mg diarios (16.4 ± 11.6 días vs. 7.0 ± 4.2 días; $p=0.02$) (tabla 18).

Tabla 18. Media y Mediana de los días hasta conseguir el primer INR en rango terapéutico según la dosis de inicio de acenocumarol, tanto para todos los pacientes globalmente como por grupos de vitamina K y placebo.

		Grupo global	
		INR entre 2.0 y 3.0	p
Dosis inicial de Sintrom® (mg/d) (media±SD*) 2 mg (N=21) ≥3 mg (N=12)	Dosis inicial de Sintrom® (mg/d)	18.3±14.3	0.02
	mediana(RIC**)	9.8±10.1	
2 mg (N=21) ≥3 mg (N=12)		12 (18)	0.16
		6.5 (8)	
		Grupo Vitamina K	
		INR entre 2.0 y 3.0	p
Dosis inicial de Sintrom® (mg/d) (media±SD) 2 mg (N=12) ≥3 mg (N=7)	Dosis inicial de Sintrom® (mg/d) mediana(RIC)	16.4±11.6	0.02
		7.0±4.2	
2 mg (N=12) ≥3 mg (N=7)		12(10)	0.35
		6(9)	
		Grupo Placebo	
		INR entre 2.0 y 3.0	p
Dosis inicial de Sintrom® (mg/d) (media±SD) 2 mg (N=9) ≥3 mg (N=5)	Dosis inicial de Sintrom® (mg/d) mediana(RIC)	20.8±17.8	0.36
		13.8±14.9	
2 mg (N=9) ≥3 mg (N=5)		13 (26)	0.30
		7 (21)	
	Vitamina K N=12 (media±SD)	Placebo N=9 (media±SD)	p
Dosis inicial 2 mg	16.4±11.6	20.8±17.8	0.50
	Vitamina K N=7	Placebo N=5	
Dosis inicial ≥3 mg	7.0±4.2	13.8±14.9	0.27

*SD: desviación estandar; **RIC: rango intercuartilico.

Figura 18. Días hasta conseguir el primer INR en rango terapéutico según la dosis de inicio 2 mg o ≥ 3 mg y según pertenezcan al grupo de vitamina K o placebo.



5.3 DISTRIBUCIÓN DE LOS POLIMORFISMOS EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

5.3.1 Distribución genotípica de la población de nuestro estudio.

Se confirmó que la frecuencia de los genotipos para todos los polimorfismos de los genes estudiados (*VKORC1*, *CYP2C9*, *APOE*, *ORM1-2*, *CALU*, *PROC*) cumplía el equilibrio de Hardy-Weinberg ($p > 0.05$) (tabla 19).

Tabla 19. Distribución de genotipos entre nuestra población y valoración del equilibrio de Hardy-Weinberg.

Polimorfismo	Global población N=33	Equilibrio de Hardy-Weinberg <i>p</i>
rs1799853 CYP2C9*2 CC TC TT	73% 21% 6.1%	0.17
rs1057910 CYP2C9*3 AA CA CC	88% 12% 0	0.71
rs9923231 VKORC1 CC CT TT	39% 52% 9.1%	0.44
rs429358 APOE TT TC CC	73% 27% 0	0.36
rs7412 APOE CC TC TT	91% 9.1% 0	0.78
rs1687390 ORM1 G A	84.9% 15.1%	0.41
rs3762055 ORM2 AA AG GG	73% 27% 0	0.89
rs2290228 CALU (R4Q) CC (RR) CT (RQ) TT (QQ)	70% 30% 0	0.30
rs2069919 PROC G A	68.0% 31.8%	0.12
ApoE haplotipos E2/E3 E3/E3 E2/E4 E3/E4	6% 66% 3% 24%	-

5.3.2 Distribución de los polimorfismos entre los grupos de tratamiento.

El estudio para los diferentes polimorfismos seleccionados se realizó también comparando los pacientes del grupo de solución de vitamina K frente a los pacientes con solución placebo. A

excepción del polimorfismo en *VKORC1*, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de solución de vitamina K y el grupo placebo. En la tabla 20, también queda representada la distribución de *ApoE* según los haplotipos. Particularmente, en nuestro estudio encontramos dos pacientes homocigotos para el SNP *CYP2C9*2*, variante muy poco habitual en la población caucásica¹⁷².

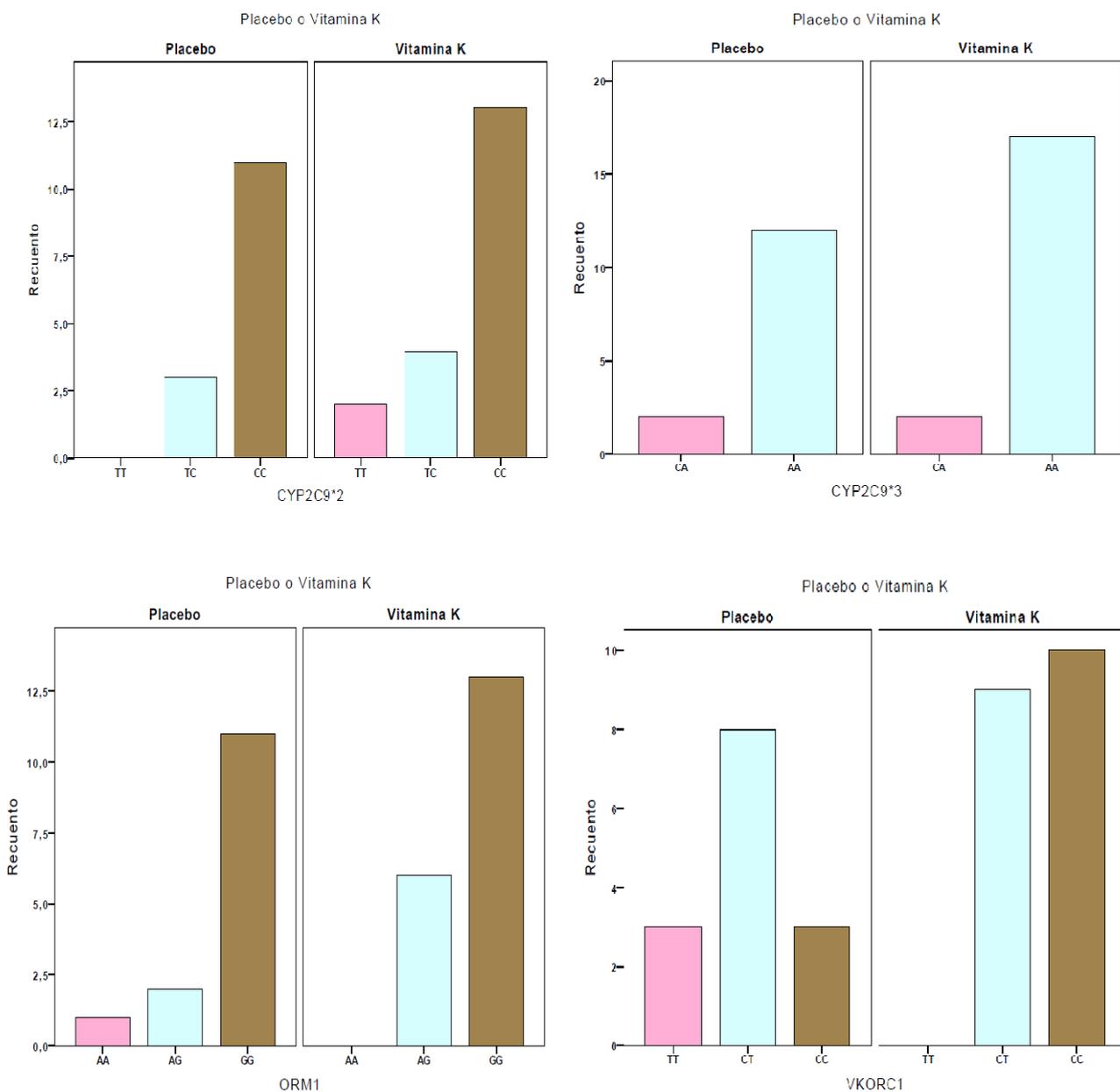
Tabla 20. Distribución de los diferentes polimorfismos entre el grupo de vitamina K y placebo.

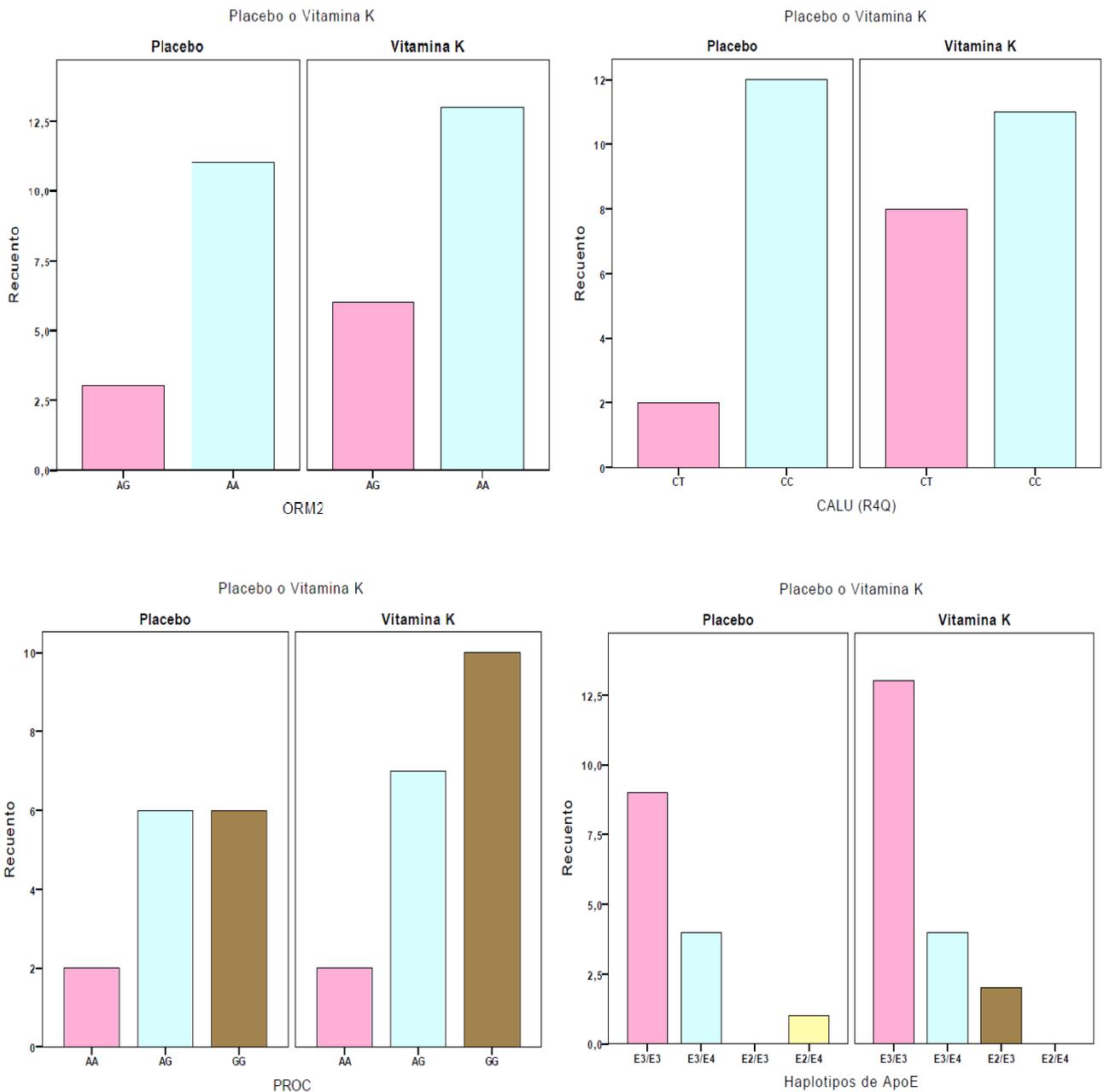
Polimorfismo	Vitamina K N=19 Nº (%)	Placebo N=14 Nº (%)	P global	P entre categorías
rs1799853 CYP2C9 (*2)				
CC	13 (68%)	11 (79%)	0.45	0.52
TC	4 (21%)	3 (21%)		
TT	2 (11%)	0		
rs1057910 CYP2C9 (*3)				
AA	17 (90%)	12 (86%)	0.74	0.74
CA	2 (11%)	2 (14%)		
CC	0	0		
rs9923231 VKORC1				
CC	10 (53%)	3 (21%)	0.045	0.07
CT	9 (47%)	8 (57%)		
TT	0	3 (21%)		
rs429358 APOE				
TT	15 (79%)	9 (64%)	0.35	0.35
TC	4 (21%)	5 (36%)		
CC	0	0		
rs7412 APOE				
CC	17 (90%)	13 (93%)	0.74	0.74
TC	2 (11%)	1 (7.1%)		
TT	0	0		
rs1687390 ORM1				
GG	13 (68%)	11 (79%)	0.29	0.52
AG	6 (32%)	2 (14)		
AA	0	1 (7.1)		
rs3762055 ORM2				
AA	13 (68%)	11 (79%)	0.52	0.52
AG	6 (32%)	3 (21%)		
GG	0	0		
rs2290228 CALU				
CC	11 (58%)	12 (86%)	0.09	0.09
CT	8 (42%)	2 (14%)		
TT	0	0		
rs2069919 PROC				
GG	10 (53%)	6 (43%)	0.85	0.58
AG	7 (37%)	6 (43%)		
AA	2 (11%)	2 (14)		
ApoE Haplotipos				
E3/E3	13 (68%)	9 (64%)	0.39	0.80
E3/E4	4 (21%)	4 (29%)		0.62
E2/E3	2 (11%)	0		
E2/E4	0	1 (7%)		0.74

P global se refiere a la comparación entre los dos grupos de tratamiento para todas las categorías; p entre categorías (comparación de filas) se refiere a la comparación para cada uno de los polimorfismos entre los dos grupos de tratamiento (se compara el polimorfismo salvaje por un lado y la combinación del resto por otro).

En la figura 19 se representa la distribución los diferentes genotipos.

Figura 19. Representación de los genotipos de los diferentes genes estudiados según sea grupo de vitamina K o placebo.





5.4 ESTUDIO FARMACOGENÉTICO

5.4.1 Estudio genético de la influencia de los polimorfismos del acenocumarol y vitamina K en relación con el tiempo hasta conseguir el primer INR en rango terapéutico para cada grupo de tratamiento.

En cuanto a los días hasta conseguir el primer INR en rango terapéutico destaca como significativo el haplotipo CYP2C9*3 para pacientes del grupo placebo donde la presencia del alelo C disminuyó

el número de días hasta alcanzar el INR en rango terapéutico (4 ± 1.4 vs. 20.7 ± 16.8 en pacientes wild-type; $p=0.02$) (tabla 21).

Tabla 21. Relación de los polimorfismos con los días hasta conseguir el primer INR en rango terapéutico.

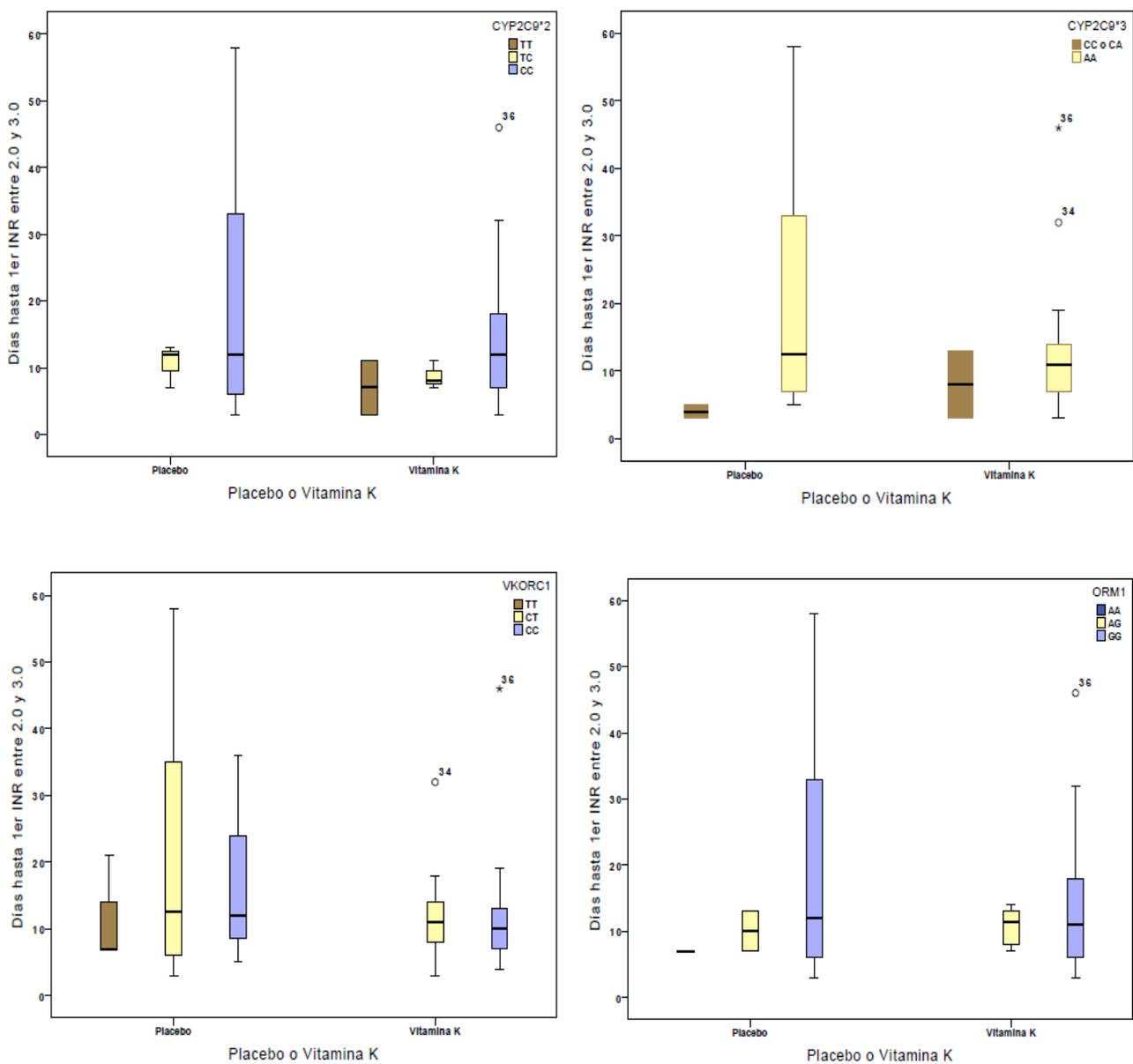
Polimorfismo	Vitamina K N=19 (media±SD)		P	Placebo N=14 (media±SD)		P
	N	media±SD		N	media±SD	
rs1799853 CYP2C9 (*2)						
CC (N=24)	N=13	15.2±12.0		N=11	18.3±16.6	
TC (N=7)	N=4	8.5±1.7	0.25	N=3	10.7±3.2	0.89
TT (N=2)	N=2	7.0±5.7	0.17	N=0	-	-
rs1057910 CYP2C9 (*3)						
AA (N=29)	N=17	13.5±10.8		N=12	20.7±16.8	
CA (N=4)	N=2	8.0±7.1	0.57	N=2	4.0±1.4	0.02
CC (N=0)	N=0	-	-	N=0	-	-
rs9923231 VKORC1						
CC (N=13)	N=10	13.4±12.3		N=3	17.7±16.3	
CT (N=17)	N=9	12.4±8.8	0.97	N=8	21.0±19.8	0.92
TT (N=3)	N=0	-	-	N=3	11.7±8.1	1.00
rs429358 APOE						
TT (N=24)	N=15	11.7±10.4		N=9	23.2±18.5	
TC (N=9)	N=4	17.5±11.0	0.97	N=5	9.4±7.5	0.92
CC (N=0)	N=0	-	-	N=0	-	-
rs7412 APOE						
CC (N=30)	N=17	13.2±11.0		N=13	19.3±16.8	
TC (N=3)	N=2	11.0±4.2	0.75	N=1	5.0	0.25
TT (N=0)	N=0	-	-	N=0	-	-
rs1687390 ORM1						
GG(N=24)	N=13	13.9±12.6		N=11	20.8±18.0	
AG(N=8)	N=6	10.8±2.8	0.77	N=2	10.0±4.2	0.77
AA(N=1)	N=0	-	-	N=1	7.0	0.67
rs3762055 ORM2						
AA (N=24)	N=13	13.9±12.6		N=11	20.8±18.0	
AG (N=9)	N=6	10.8±2.8	0.77	N=3	9.0±3.5	0.66
GG (N=0)	N=0	-	-	N=0	-	-
rs2290228 CALU						
CC (N=23)	N=11	13.1±13.4		N=12	20.5±17.0	
CT (N=10)	N=8	12.8±4.9	0.18	N=2	5.0±2.8	0.13
TT (N=0)	N=0	-	-	N=0	-	-
rs2069919 PROC						
GG (N=16)	N=10	10.3±8.3		N=6	23.2±20.5	
AG (N=13)	N=7	17.3±13.0	0.06	N=6	18.2±13.6	1.00
AA (N=4)	N=2	11.0±11.3	1.00	N=2	4.0±1.4	0.07
ApoE Haplotipos						
E3/E3 (N=22)	N=13	11.9±11.1		N=9	23.2±18.5	
E3/E4 (N=8)	N=4	17.5±11.0	0.20	N=4	10.5±8.2	0.26
E2/E3 (N=2)	N=2	11.0±4.2	0.57	N=0	-	-
E2/E4 (N=1)	N=0	-	-	N=1	5.0	0.20

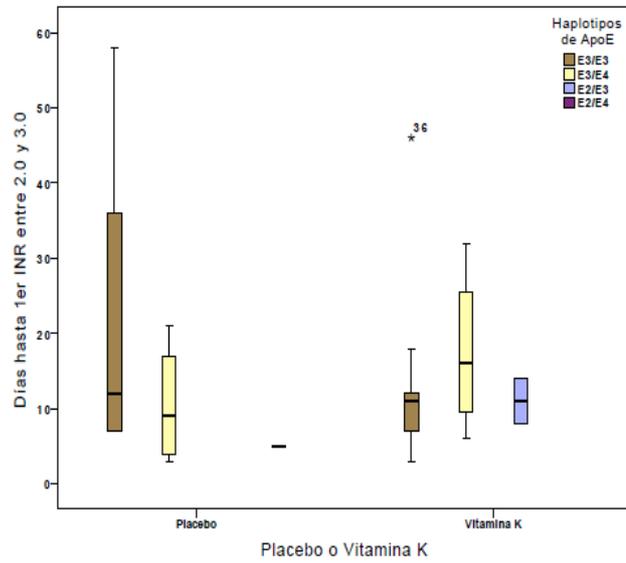
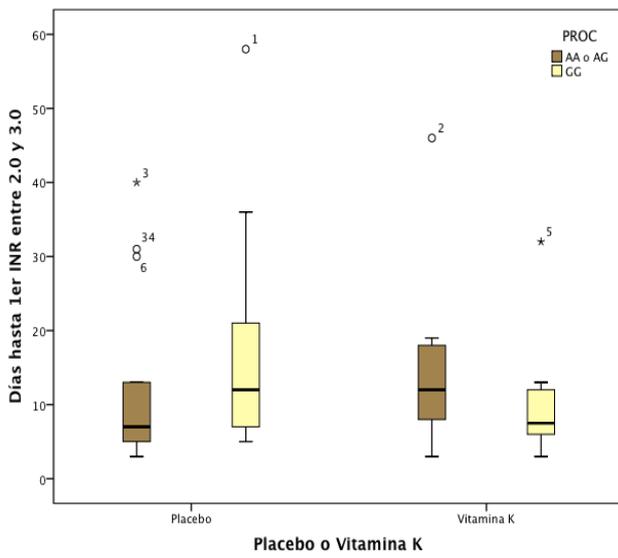
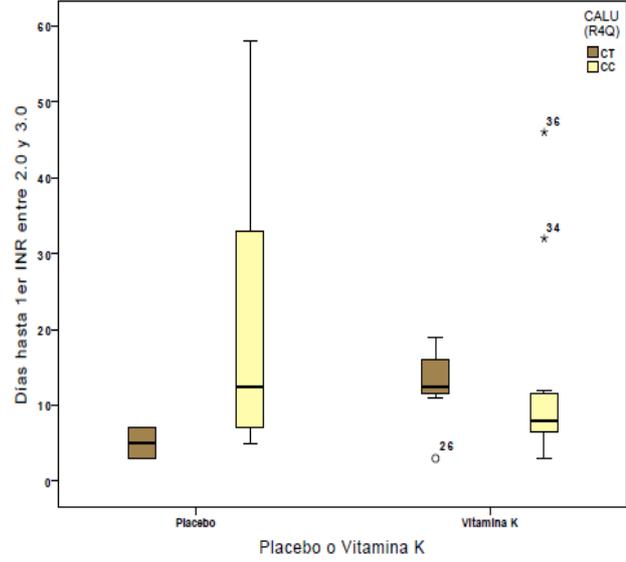
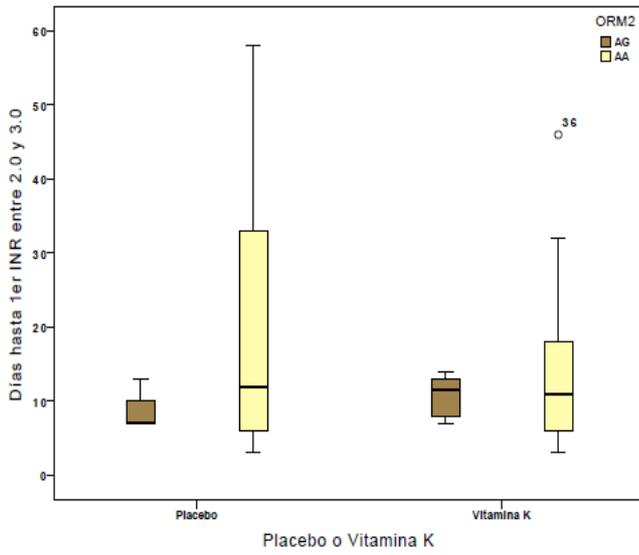
P corresponde a la comparación de cada una de las categorías señaladas frente a la primera, independientemente del grupo de tratamiento.

Al estudiar el polimorfismo rs2069919 PROC se observó que en el grupo de vitamina K y genotipo AG los días necesarios para conseguir un INR en rango eran mayor que para el genotipo wild type

GG con una tendencia no significativa (17.3 ± 13.0 vs. 10.3 ± 8.3 ; $p=0.06$). Para el mismo polimorfismo pero en el grupo placebo destacó la diferencia de días entre el genotipo GG (wild type) y el genotipo homocigoto AA (23.2 ± 20.5 días vs. 4.0 ± 1.4 días), también con una clara tendencia aunque sin llegar a la significación estadística ($p=0,07$) (figura 20).

Figura 20. Días hasta el 1º INR en rango terapéutico según los genotipos de los diferentes polimorfismos y según pertenezcan al grupo de vitamina K ó placebo.





En nuestro estudio, además del modelo codominante (se consideran los tres genotipos por separado), se utilizó el modelo dominante, en el cual se agruparon los genotipos minoritarios frente al genotipo mayoritario (tabla 22 y figura21).

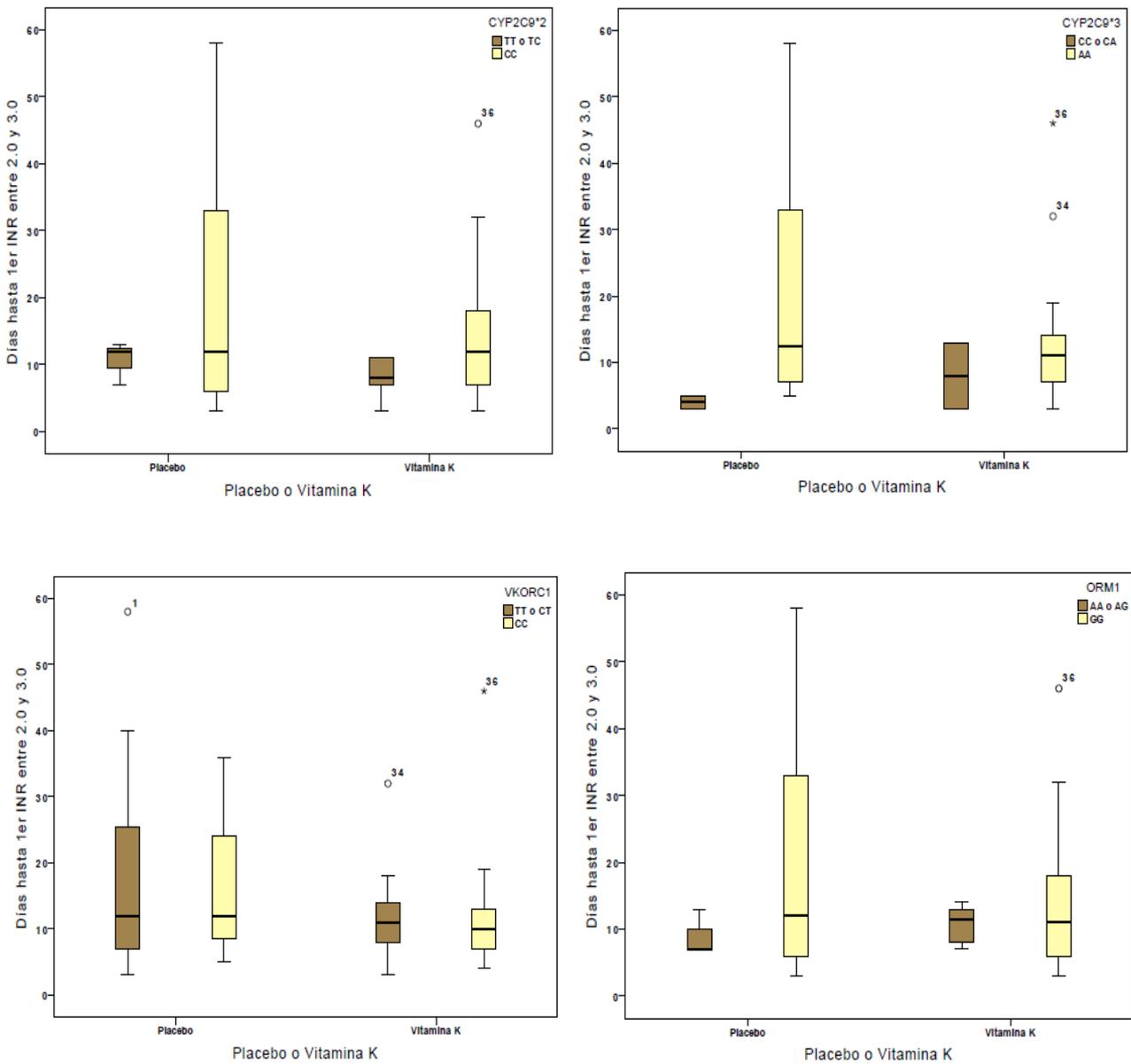
Tabla 22. Asociación entre genotipos minoritarios y comparación frente al genotipo mayoritario con respecto a los días para alcanzar el primer INR en rango terapéutico.

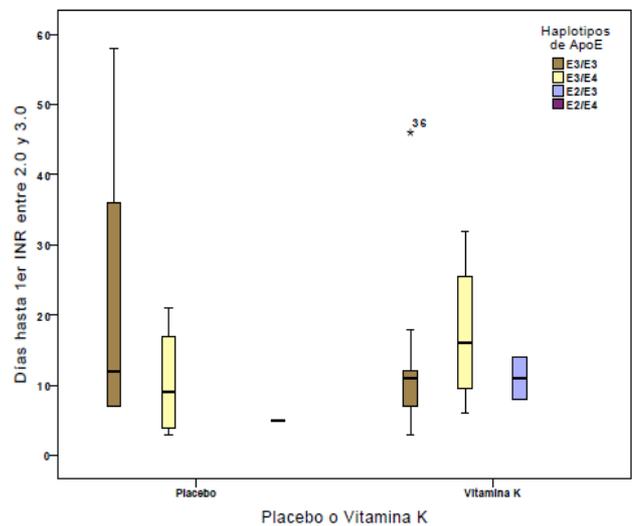
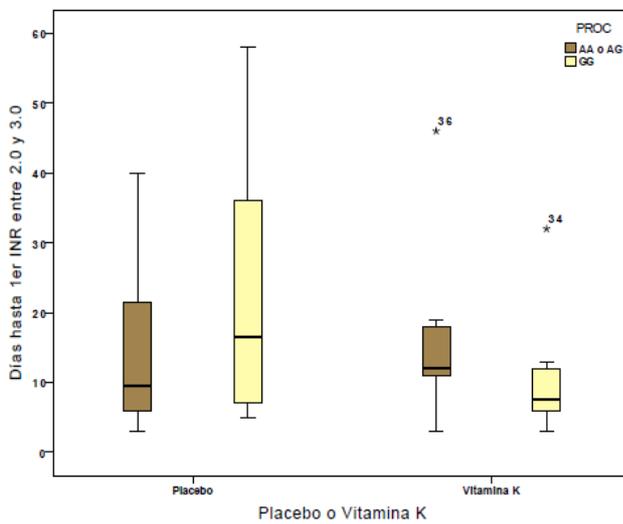
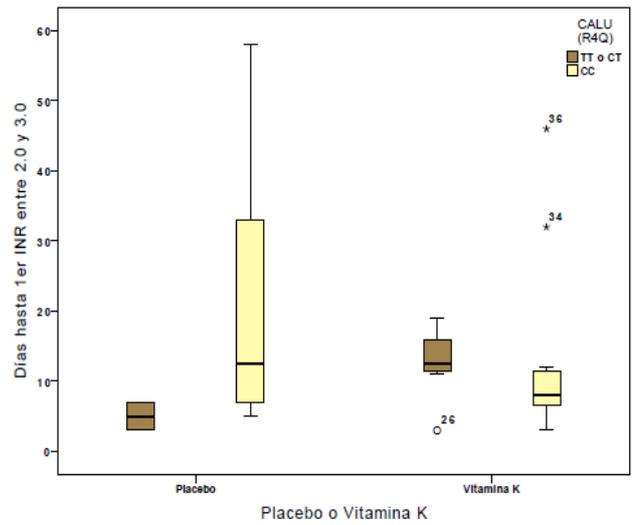
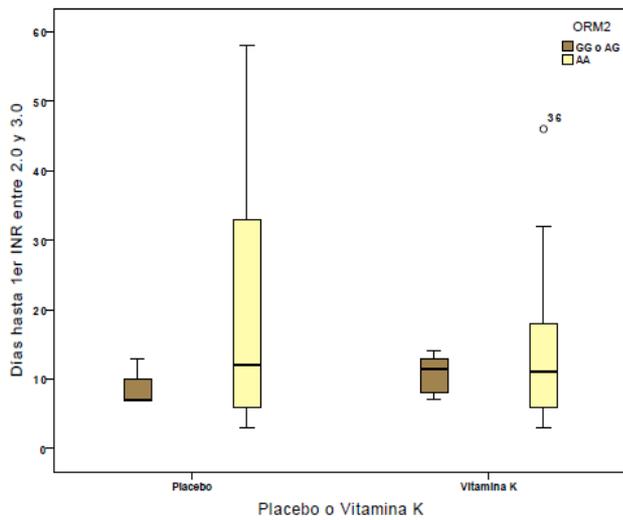
Polimorfismo	Vitamina K N=19 (media±SD)	Placebo N=14 (media±SD)	p
rs1799853 CYP2C9 (*2)			
CC (N=24)	15.2±12.0	20.4±18.3	0.82
TC + TT (N=9)	8.0±3.0	10.7±3.2	0.26
rs1057910 CYP2C9 (*3)			
AA (N=29)	13.5±10.8	20.7±16.8	0.30
CA + CC (N=4)	8.0±7.1	4.0±1.4	1.00
rs9923231 VKORC1			
CC (N=13)	13.4±12.2	17.7±16.3	0.94
CT + TT (N=20)	12.4±8.8	18.5±17.5	0.71
rs429358 APOE			
TT (N=24)	11.7±10.4	23.2±18.5	0.19
TC + CC (N=9)	17.5±11.0	9.4±7.5	0.19
rs7412 APOE			
CC (N=30)	13.2±11.0	19.3±16.8	0.39
TC + TT (N=3)	11.0±4.2	5.0	1.00
rs1687390 ORM1			
GG (N=24)	13.9±12.6	20.8±18.0	0.39
AG + AA (N=9)	10.8±2.8	9.0±3.5	0.38
rs3762055 ORM2			
AA (N=24)	13.9±12.6	20.8±18.0	0.39
AG + GG (N=9)	10.8±2.8	9.0±3.5	0.38
rs2290228 CALU			
CC (N=23)	13.1±13.4	20.5±17.0	0.21
CT + TT (N=10)	12.8±4.9	5.0±2.8	0.09
rs2069919 PROC			
GG (N=16)	10.3±8.3	23.2±20.5	0.18
AG + AA (N=17)	15.9±12.3	14.6±13.3	0.48
ApoE Haplotipos			
E3/E3 (N=22)	11.9±11.1	23.2±18.5	0.18
E3/E4 (N=8)	17.5±11.0	10.5±8.2	1.00
E2/E3 + E2/E4 (N=3)	11.0±4.2	5.0	0.39

El valor *p* se refiere a la comparación de cada polimorfismo entre los dos grupos de tratamiento (comparación en filas).

En los resultados expresados en la tabla 22 destacar del gen rs2290228 *CALU* la diferencia en días para alcanzar el INR en rango entre el grupo asociado de genotipos minoritarios, y grupo de vitamina K y placebo (12.8± [4.9] días vs. 5.0± [2.8] días) aunque con una tendencia no significativa (p=0.09).

Figura 21. Días hasta conseguir el primer INR en rango para los diferentes polimorfismos según el modelo dominante.





5.4.2 Estudio genético de la influencia de los polimorfismos del acenocumarol y vitamina K en relación con el TRT tras el primer INR en rango terapéutico para cada grupo de tratamiento.

La tabla 23 muestra la asociación de los polimorfismos genéticos con el porcentaje de tiempo dentro del rango terapéutico de INR y dependiendo también de si pertenecen al grupo de vitamina K o placebo (Figura 22). El alelo T para VKORC1 fue más frecuente en pacientes que estaban más porcentaje de tiempo dentro del rango terapéutico ($65\% \pm 29.6$ vs. $43\% \pm 26.7$ en pacientes wild-type; $p=0.1$)

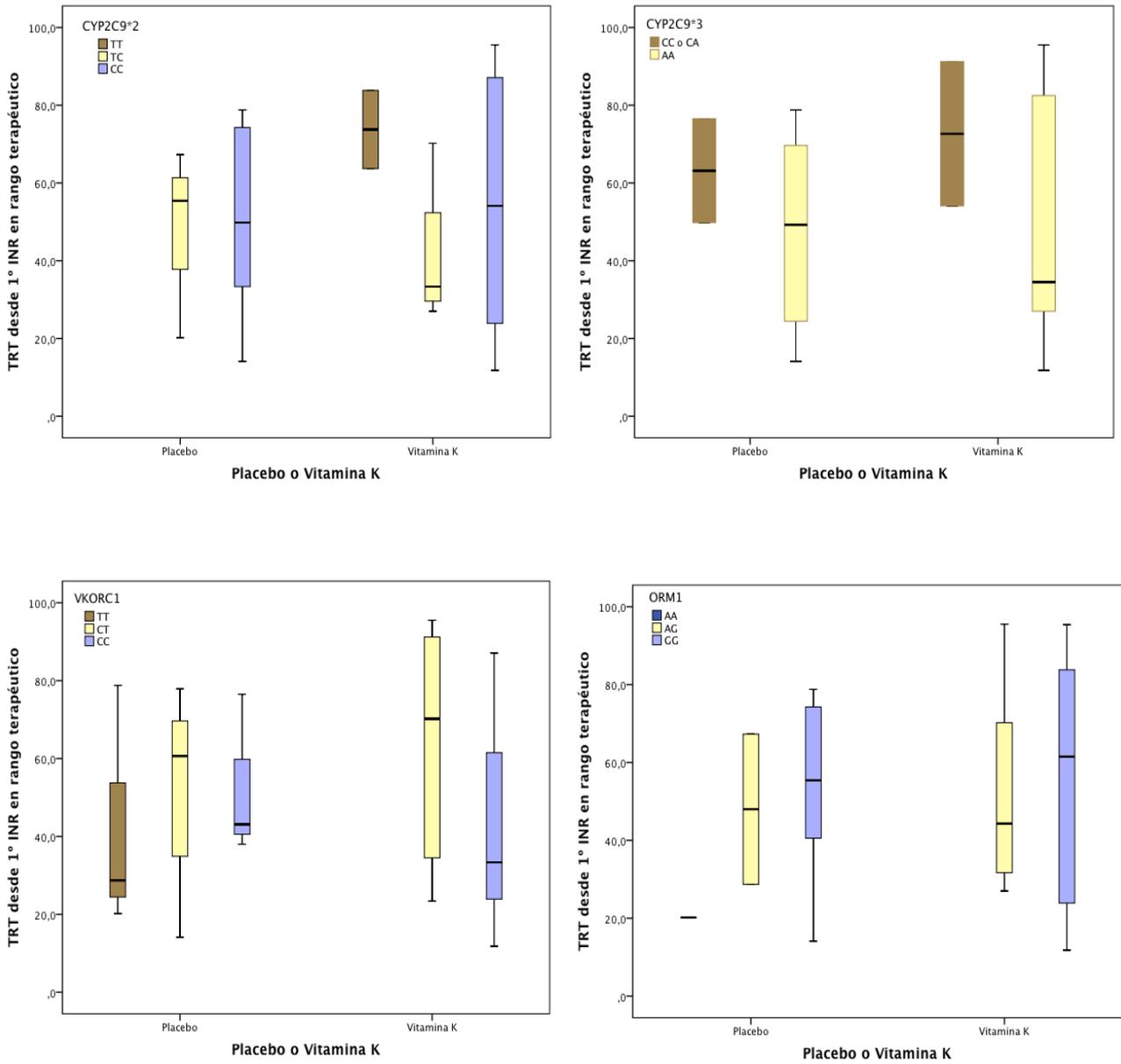
Dentro de los haplotipos de ApoE destaca la influencia de E3/E4 para el grupo placebo con un tiempo en rango terapéutico de 68%±13.2 frente a 46%±23 para el haplotipo E3/E3 (p=0.11). También se observa una mejoría en cuanto al porcentaje de TRT para los pacientes con genotipo TT frente a CC (wild-type) en el polimorfismo rs1799853 *CYP2C9* (*2) (73%±14.2 frente a 54±32.7, respectivamente) para pacientes en el grupo de vitamina K. En cuanto al polimorfismo rs1057910 *CYP2C9* (*3) observamos también una mejoría para el TRT con el genotipo CA frente a AA (wild type) (72%±26.2 frente a 51%±29.8) para pacientes en el grupo de vitamina K.

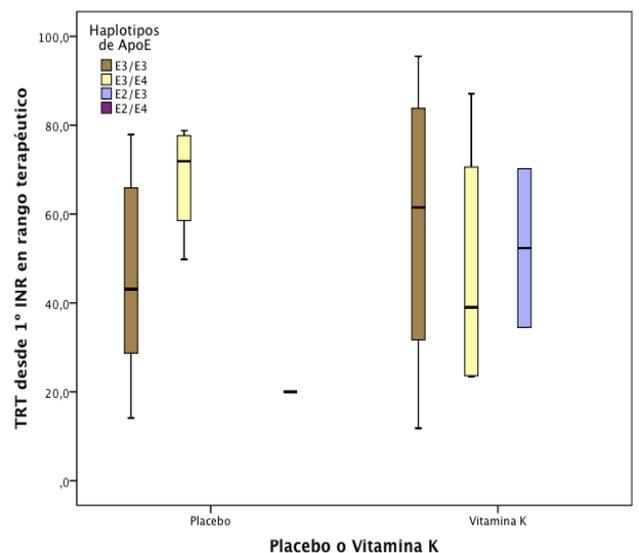
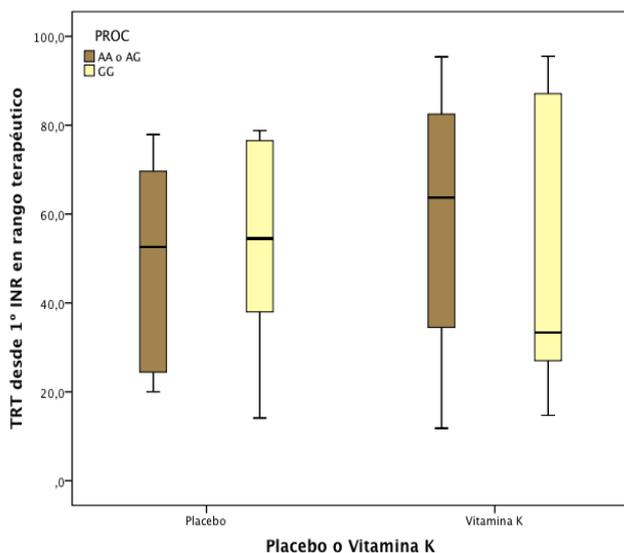
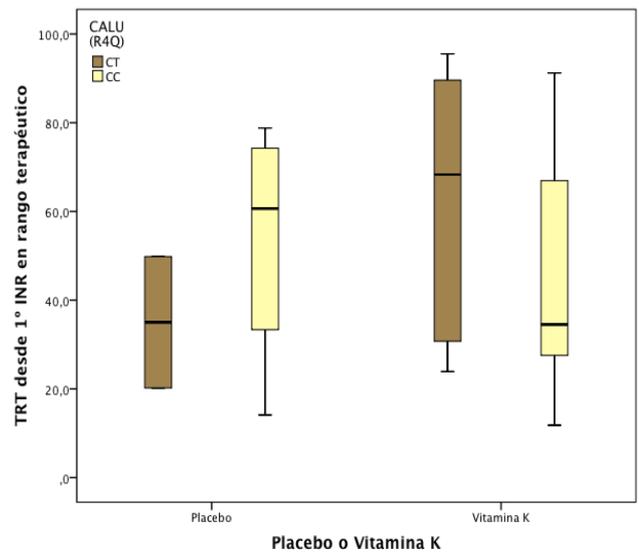
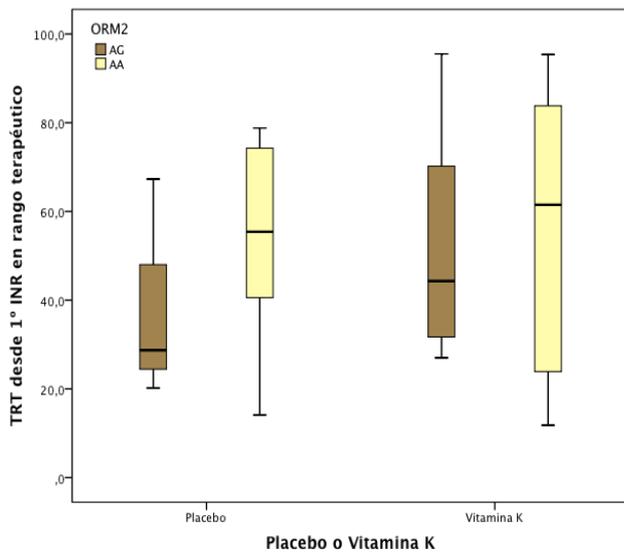
Tabla 23. Relación de los polimorfismos con el TRT tras el primer INR en rango según el tratamiento recibido (vitamina K ó placebo).

Polimorfismo	Vitamina K N=19 (media±SD)		p	Placebo N=14 (media±SD)		p
	N	media±SD		N	media±SD	
rs1799853 <i>CYP2C9</i> (*2)						
CC (N=24)	N=13	54.4±32.7	0.70	N=11	51.3±24.2	0.89
TC (N=7)	N=4	41.0±19.7		N=3	47.6±24.5	
TT (N=2)	N=2	73.8±14.2		N=0	-	
rs1057910 <i>CYP2C9</i> (*3)						
AA (N=29)	N=17	51.4±29.8	0.42	N=12	48.5±24.1	0.55
CA (N=4)	N=2	72.7±26.2		N=2	63.2±18.9	
CC (N=0)	N=0	-		N=0	-	
rs9923231 <i>VKORC1</i>						
CC (N=13)	N=10	43.4±26.7	0.10	N=3	52.5±20.9	0.92
CT (N=17)	N=9	65.0±29.6		N=8	52.8±23.8	
TT (N=3)	N=0	-		N=3	42.6±31.7	
rs429358 <i>APOE</i>						
TT (N=24)	N=15	55.3±30.1	0.53	N=9	46.1±23.0	0.36
TC (N=9)	N=4	47.1±30.3		N=5	58.5±24.3	
CC (N=0)	N=0	-		N=0	-	
rs7412 <i>APOE</i>						
CC (N=30)	N=17	53.8±30.6	0.84	N=13	52.9±22.5	0.29
TC (N=3)	N=2	52.4±25.2		N=1	20.0	
TT (N=0)	N=0	-		N=0	-	
rs1687390 <i>ORM1</i>						
GG(N=24)	N=13	54.3±31.7	0.90	N=11	53.8±23.0	0.77
AG(N=8)	N=6	52.2±26.7		N=2	48.0±27.3	
AA(N=1)	N=0	-		N=1	20.2	
rs3762055 <i>ORM2</i>						
AA (N=24)	N=13	54.3±31.7	0.90	N=11	53.8±23.0	0.46
AG (N=9)	N=6	52.2±26.7		N=3	38.7±25.1	
GG (N=0)	N=0	-		N=0	-	
rs2290228 <i>CALU</i>						
CC (N=23)	N=11	47.5±28.3	0.27	N=12	35.0±20.9	0.44
CT (N=10)	N=8	62.1±20.8		N=2	53.1±23.5	
TT (N=0)	N=0	-		N=0	-	
rs2069919 <i>PROC</i>						
GG (N=16)	N=10	49.1±30.8	0.48	N=6	52.7±25.4	1.00
AG (N=13)	N=7	59.9±28.4		N=6	53.6±23.9	
AA (N=4)	N=2	53.9±42.4		N=2	34.9±21.1	
ApoE Haplotipos						
E3/E3 (N=22)	N=13	55.8±31.7	0.55	N=9	46.1±23.0	0.11
E3/E4 (N=8)	N=4	47.1±30.3		N=4	68.1±13.2	
E2/E3 (N=2)	N=2	55.8±31.7		N=0	-	
E2/E4 (N=1)	N=0	-	-	N=1	20.0	0.40

P corresponde a la comparación de cada una de las categorías señaladas frente a la primera.

Figura 22. TRT tras el primer INR en rango según los genotipos de los diferentes polimorfismos y según pertenezcan al grupo de vitamina K o placebo.





En la tabla 24, se muestra la asociación de la suma de los genotipos minoritarios frente al genotipo mayoritario. Se observó, con una tendencia no significativa ($p=0.18$), que los pacientes portadores del alelo T para *VKORC1* y dentro del grupo de vitamina K, estuvieron más porcentaje de tiempo en rango terapéutico que los del grupo placebo ($65.0 \pm 29.6\%$ frente a $50.0 \pm 24.9\%$, respectivamente).

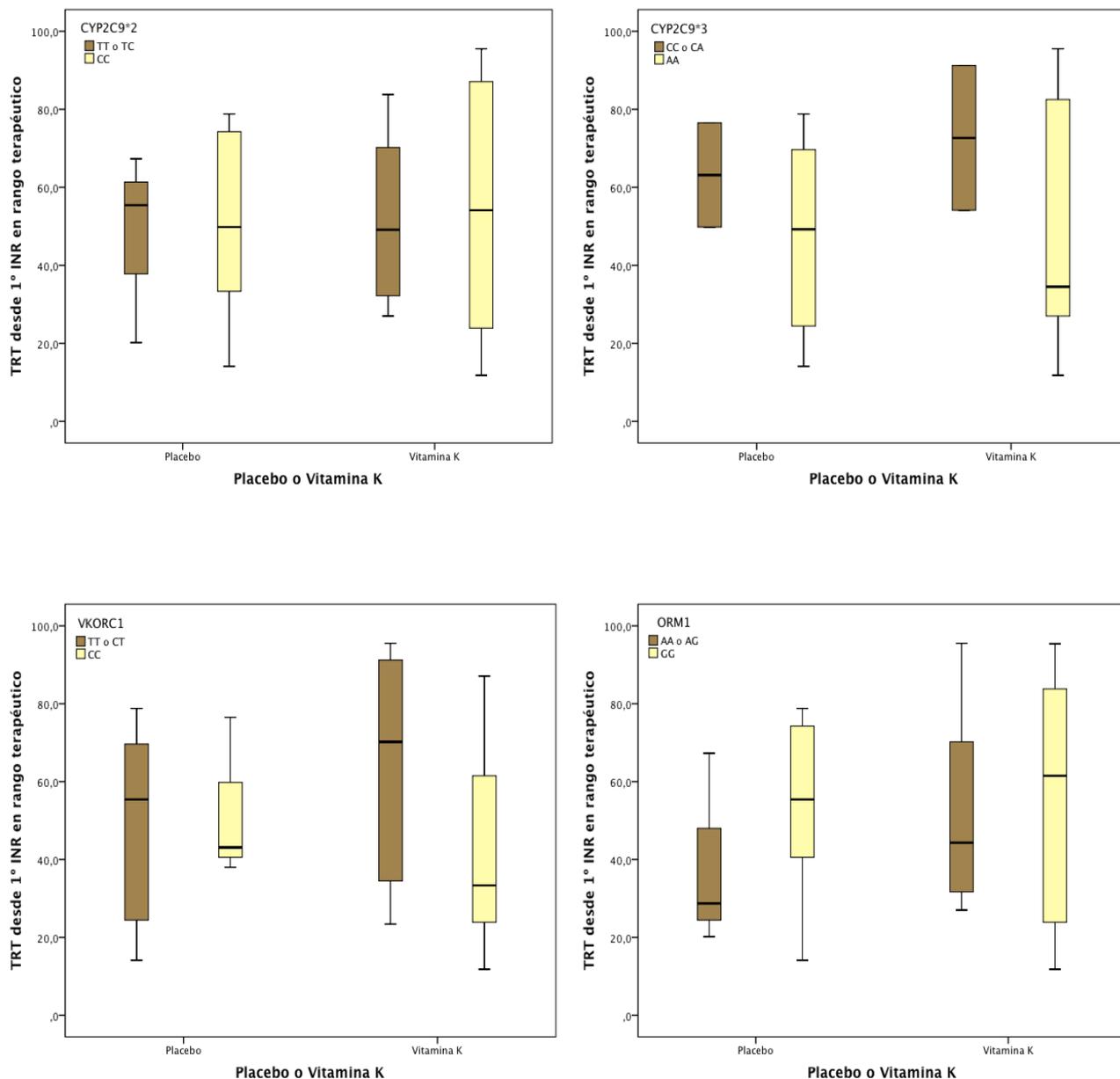
El polimorfismo rs429358 *APOE*, las variantes alélicas de los polimorfismos estudiados, en el grupo de vitamina K, permanecieron más porcentaje del tiempo en rango terapéutico que las mismas para el grupo placebo. (Figura 23)

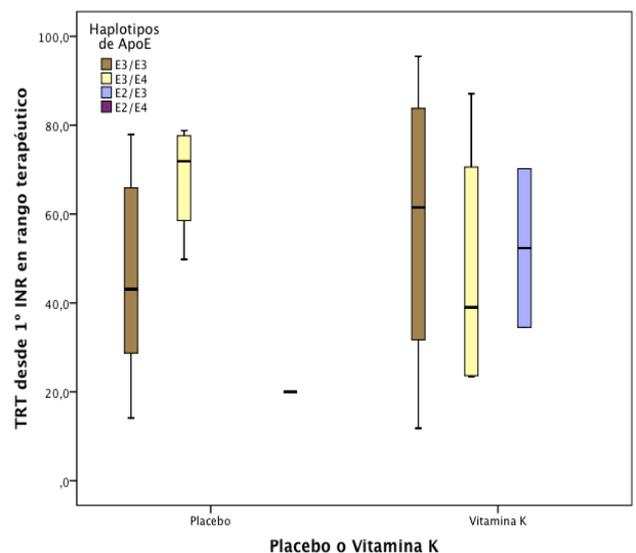
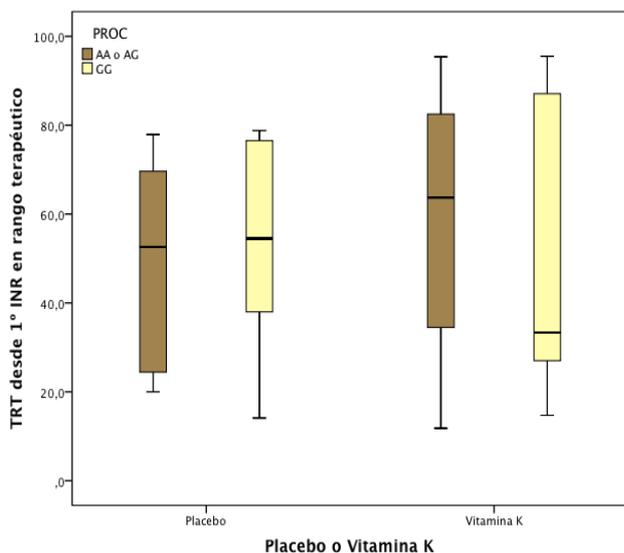
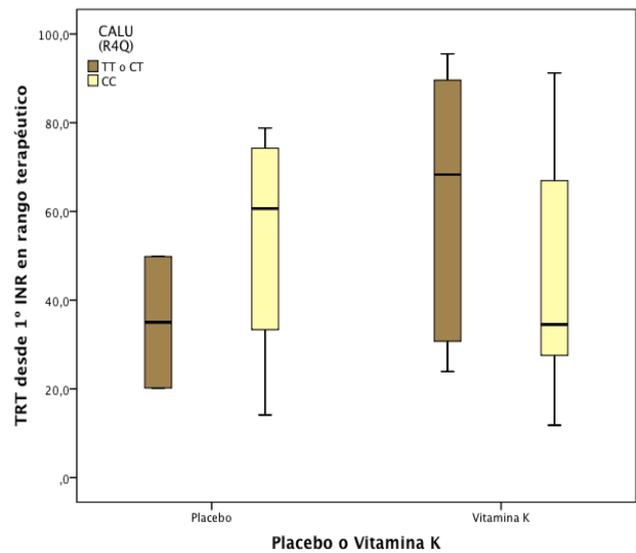
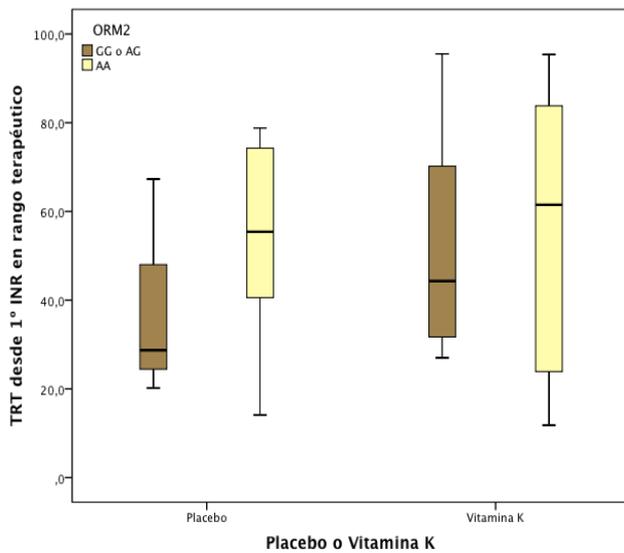
Tabla 24. Asociación entre genotipos minoritarios y comparación frente al genotipo mayoritario con respecto a los días tras alcanzar el primer INR en rango terapéutico.

Polimorfismo	Vitamina K N=19 media±SD	Placebo N=14 media±SD	p
rs1799853 CYP2C9 (*2)			
CC (N=24)	54.4±32.7	51.3±24.2	0.79
TC o TT (N=9)	51.9±23.7	47.6±24.5	0.42
rs1057910 CYP2C9 (*3)			
AA (N=29)	51.4±29.7	48.5±24.1	0.78
CA o CC (N=4)	72.7±26.2	63.2±18.9	1.00
rs9923231 VKORC1			
CC (N=13)	43.4±26.7	52.5±20.9	0.47
CT o TT (N=20)	65.0±29.6	50.0±24.9	0.18
rs429358 APOE			
TT (N=24)	55.3±30.1	46.1±23.0	0.52
TC o CC (N=9)	47.1±30.3	58.5±24.3	0.91
rs7412 APOE			
CC (N=30)	53.8±30.6	52.9±22.5	0.90
TC o TT (N=3)	52.4±25.2	20.0	1.00
rs1687390 ORM1			
GG (N=24)	54.3±31.7	53.8±23.0	0.82
AG o AA (N=9)	52.2±26.7	38.7±25.1	0.38
rs3762055 ORM2			
AA (N=24)	54.3±31.7	53.8±23.0	0.82
AG o GG (N=9)	52.2±26.7	38.7±25.1	0.38
rs2290228 CALU			
CC (N=23)	47.5±28.3	53.1±23.5	0.57
CT o TT (N=10)	62.1±30.7	35.0±20.9	0.27
rs2069919 PROC			
GG (N=16)	49.1±30.8	52.7±25.4	0.79
AG o AA (N=17)	58.6±28.9	48.9±23.4	0.42
ApoE Haplotipos			
E3/E3 (N=22)	55.8±31.7	46.1±23.0	0.51
E3/E4 (N=8)	47.1±30.3	68.1±13.2	0.49
E2/E3 o E2/E4 (N=3)	52.4±25.2	20.0	0.90

El valor *p* se refiere a la comparación de cada polimorfismo entre los dos grupos de tratamiento (comparación en filas).

Figura 23. TRT desde el primer INR en rango terapéutico para los diferentes polimorfismos según el modelo dominante.





5.4.3 Estudio genético de la influencia de los polimorfismos del acenocumarol y vitamina K relacionados con los mg semanales de acenocumarol necesarios hasta conseguir el primer INR en rango para cada grupo de tratamiento.

La dosis requerida para lograr un INR en rango terapéutico mostró una amplia gama de valores, desde los 7 mg de acenocumarol necesarios para los pacientes portadores del genotipo AA en *ORM1* y grupo placebo hasta los 28 mg para pacientes portadores del haplotipo E2/E4, también grupo placebo. (Figura 24). Se analizó la dosis de acenocumarol necesaria para alcanzar el primer INR en rango de acuerdo con los diferentes genotipos (tabla 25). De esta tabla señalamos que los

pacientes AG en *PROC* en el grupo placebo necesitaron dosis más bajas de acenocumarol que los portadores del genotipo GG (12.8± 4.4 mg frente a 20.4± 4.8 mg respectivamente) aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística (p=0.09).

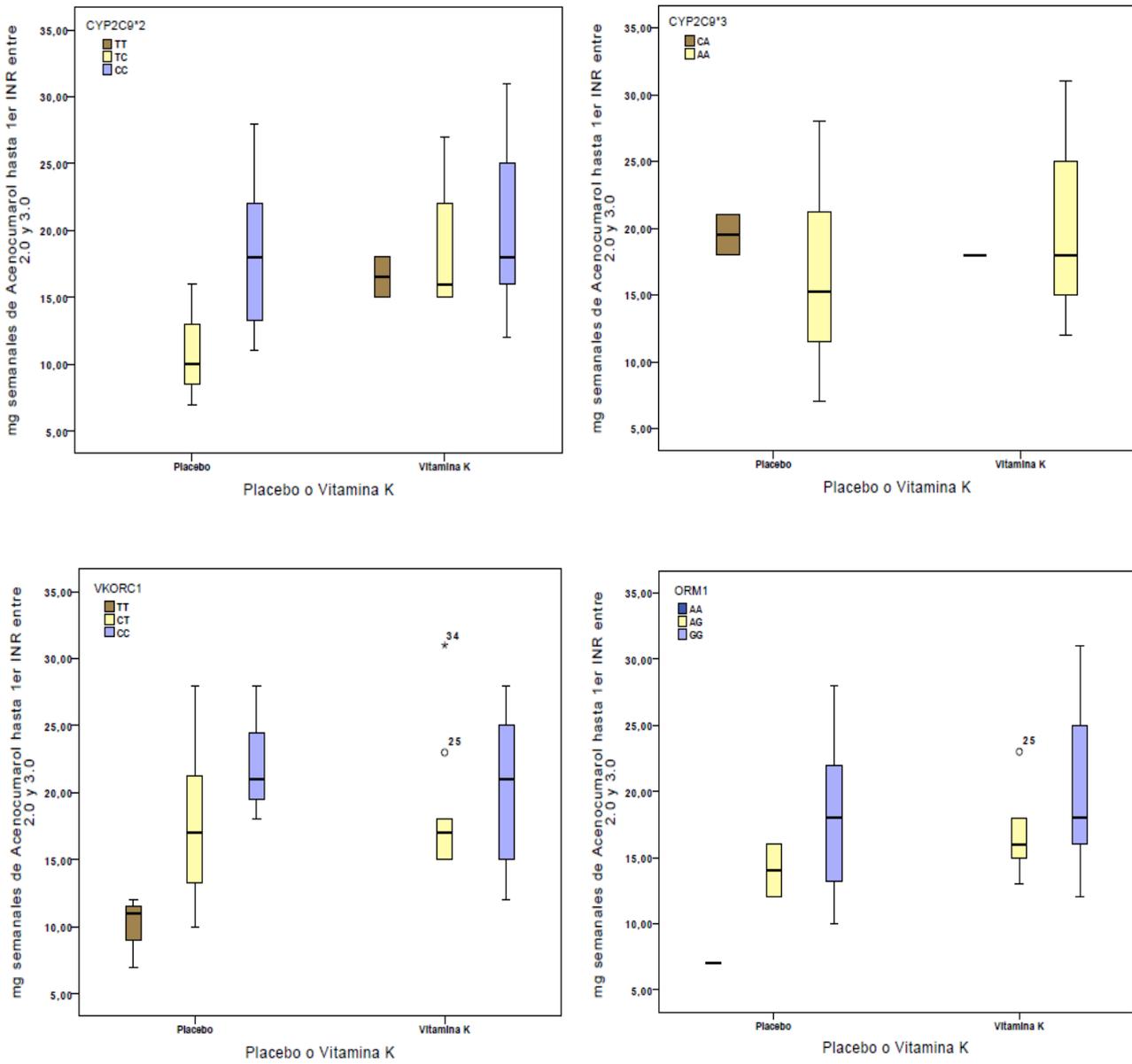
También los pacientes portadores del genotipo TT para *VKORC1* y grupo placebo requirieron menos dosis que los pacientes con genotipo CC (10±2.6 mg frente a 22.3±5.1, p=0.1) aunque sin significación estadística.

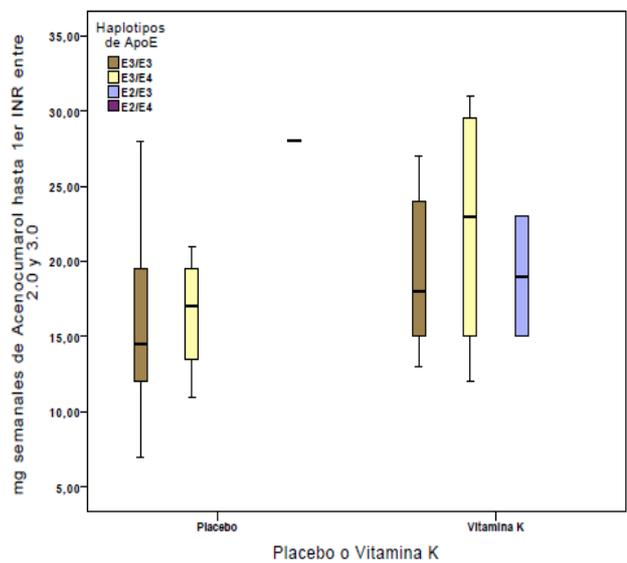
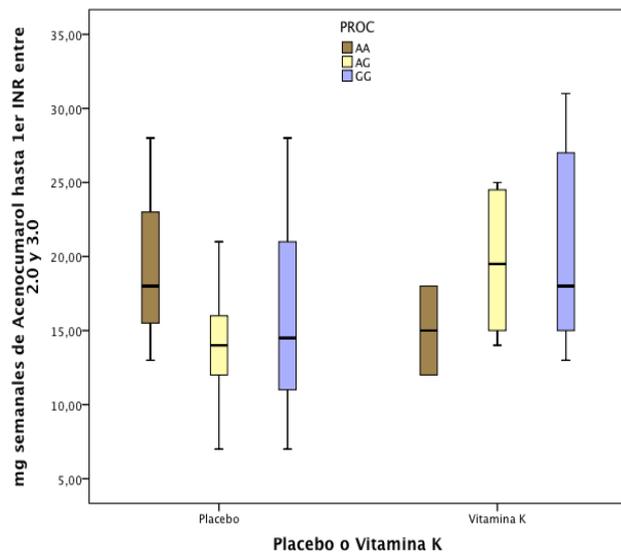
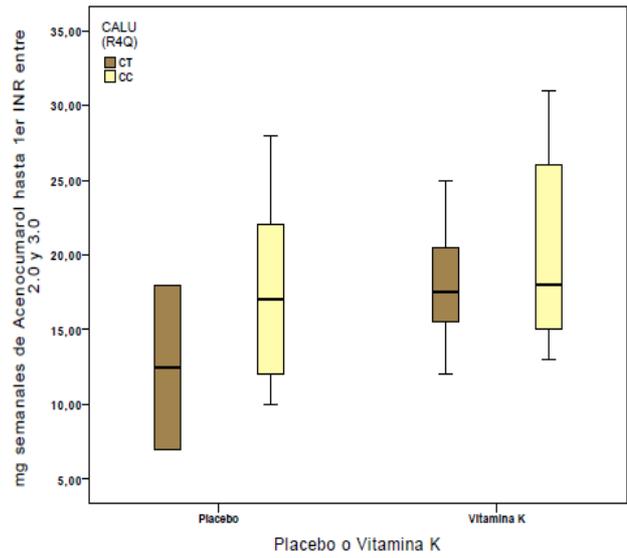
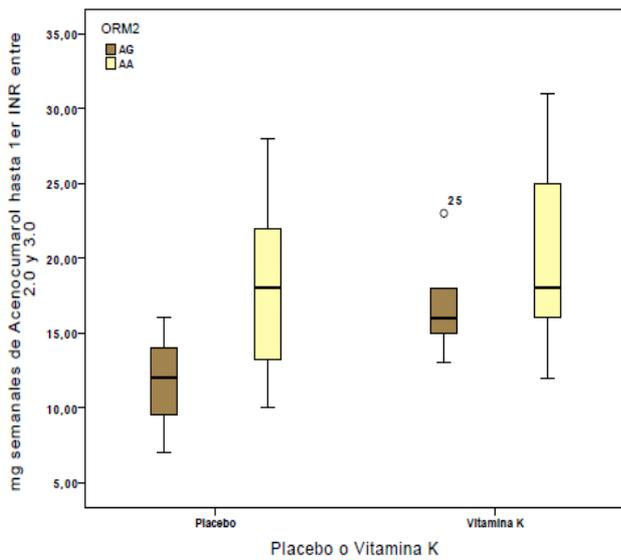
Tabla 25. Relación de los polimorfismos con los mg de acenocumarol necesarios para alcanzar el primer INR en rango terapéutico según pertenezcan al grupo de vitamina K o placebo.

Polimorfismo	Vitamina K N=19 (media±SD)		p	Placebo N=14 (media±SD)		p
	N	media±SD		N	media±SD	
rs1799853 CYP2C9 (*2)						
CC (N=24)	N=13	20.5±5.9		N=11	18.6±6.0	
TC (N=7)	N=4	18.5±5.7	0.55	N=3	11.0±4.6	0.60
TT (N=2)	N=2	16.5±2.1	0.48	N=0	-	-
rs1057910 CYP2C9 (*3)						
AA (N=29)	N=17	19.8±5.9		N=12	16.6±6.9	
CA (N=4)	N=2	18.0±0.0	0.95	N=2	19.5±2.1	0.44
CC (N=0)	N=0	-	-	N=0	-	-
rs9923231 VKORC1						
CC (N=13)	N=10	20.5±6.0		N=3	22.3±5.1	
CT (N=17)	N=9	18.7±5.3	0.50	N=8	17.6±5.9	0.28
TT (N=3)	N=0	-	-	N=3	10.0±2.6	0.10
rs429358 APOE						
TT (N=24)	N=15	18.9±4.6		N=9	16.0±6.7	
TC (N=9)	N=4	22.3±8.8	0.41	N=5	18.8±6.3	0.52
TT (N=0)	N=0	-	-	N=0	-	-
rs7412 APOE						
CC (N=30)	N=17	19.7±5.7		N=13	16.2±5.9	
TC (N=3)	N=2	19.0±5.7	0.75	N=1	28.0	0.14
TT (N=0)	N=0	-	-	N=0	-	-
rs1687390 ORM1						
GG(N=24)	N=13	20.9±6.0		N=11	18.5±6.3	
AG(N=8)	N=6	16.8±3.5	0.13	N=2	14.0±2.8	0.41
AA(N=1)	N=0	-	-	N=1	7.0	0.17
rs3762055 ORM2						
AA (N=24)	N=13	20.9±6.0		N=11	18.5±6.3	
AG (N=9)	N=6	16.8±3.5	0.13	N=3	11.7±4.5	0.13
GG (N=0)	N=0	-	-	N=0	-	-
rs2290228 CALU						
CC (N=23)	N=11	20.8±6.3		N=12	17.8±6.3	
CT (N=10)	N=8	18.0±4.2	0.44	N=2	12.5±7.8	0.35
TT (N=0)	N=0	-	-	N=0	-	-
rs2069919 PROC						
GG (N=16)	N=10	20.0±6.3		N=6	19.3±6.1	
AG (N=13)	N=7	20.4±4.8	1.00	N=6	12.8±4.4	0.09
AA (N=4)	N=2	15.0±4.2	0.36	N=2	23.0±7.1	0.64
ApoE Haplotipos						
E3/E3 (N=22)	N=13	18.9±4.7		N=9	16.0±6.7	
E3/E4 (N=8)	N=4	22.3±8.81	0.41	N=4	16.5±4.2	0.83
E2/E3 (N=2)	N=2	19.0±5.7	0.80	N=0	-	-
E2/E4 (N=1)	N=0	-	-	N=1	28.0	0.20

P corresponde a la comparación de cada una de las categorías señaladas frente a la primera.

Figura 24. Dosis (mg) semanales de acenocumarol hasta el primer INR en rango terapéutico según los genotipos de los diferentes polimorfismos y según pertenezcan al grupo de vitamina K o placebo.





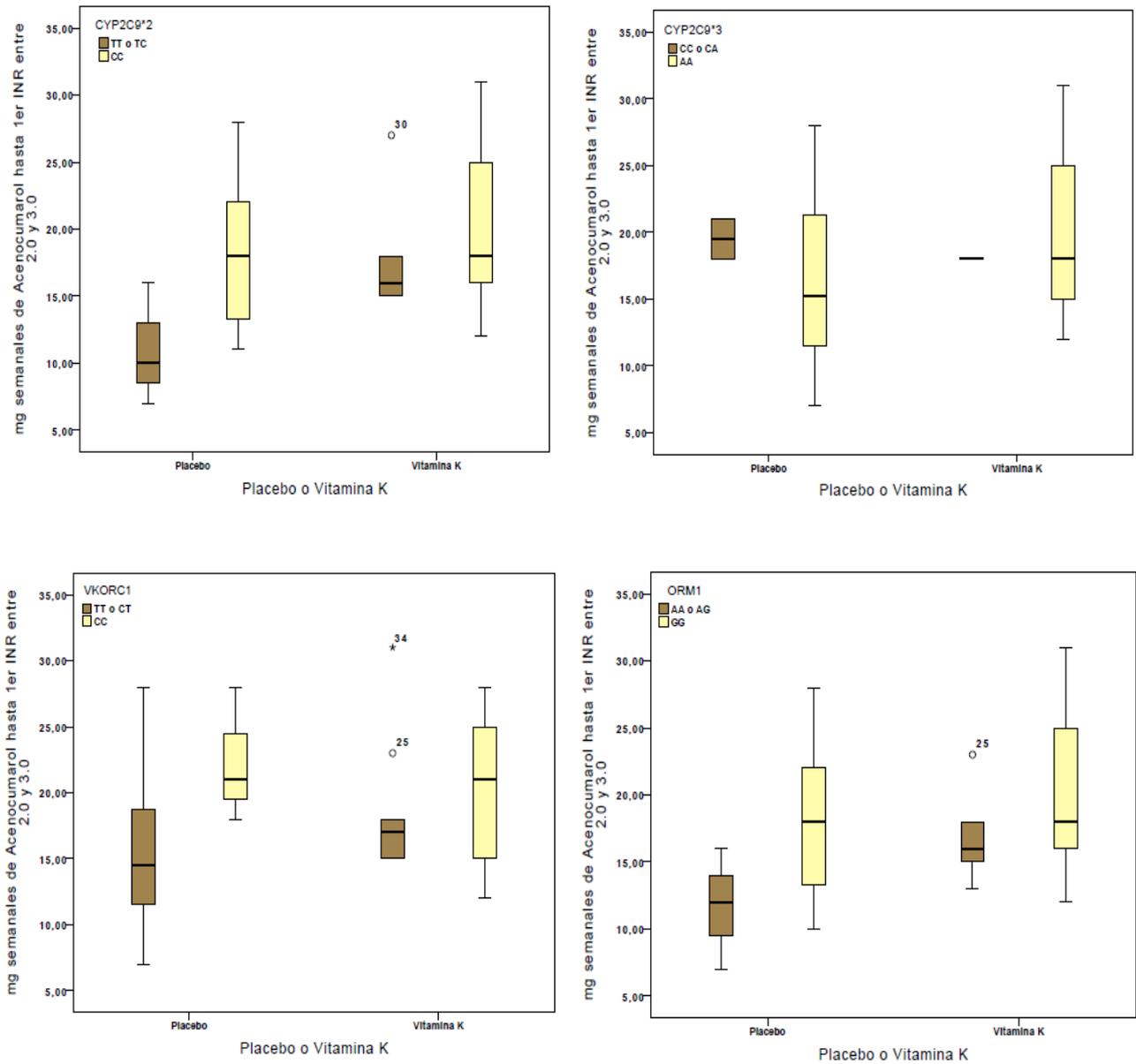
En la tabla 26 se presenta el sumatorio de los genotipos minoritarios frente al mayoritario y su relación con los mg de acenocumarol necesarios hasta conseguir el primer INR en rango. Observamos que la dosis de acenocumarol es la misma para el genotipo mayoritario y el sumatorio de los polimorfismos *ORM1* y *ORM2* pertenecientes al mismo grupo de tratamiento (Figura 25).

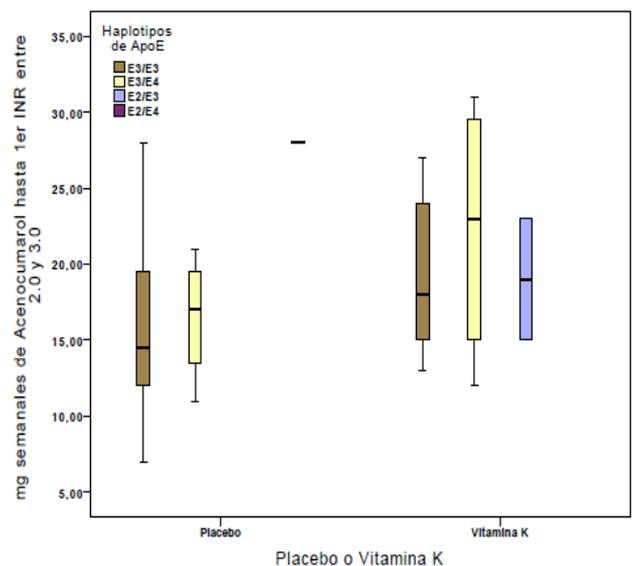
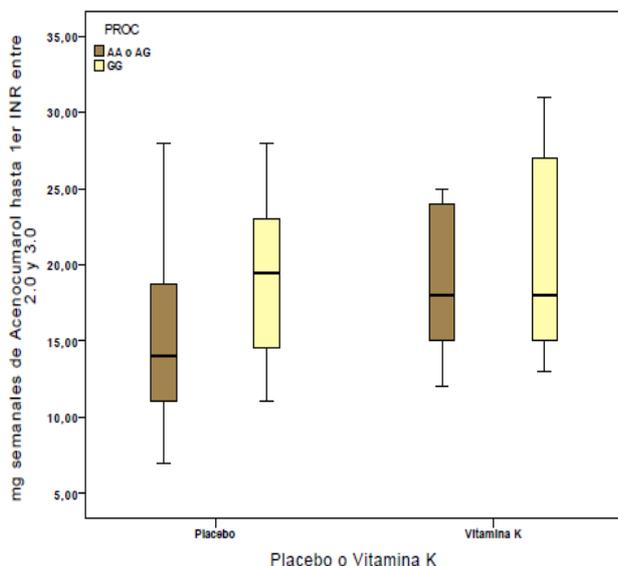
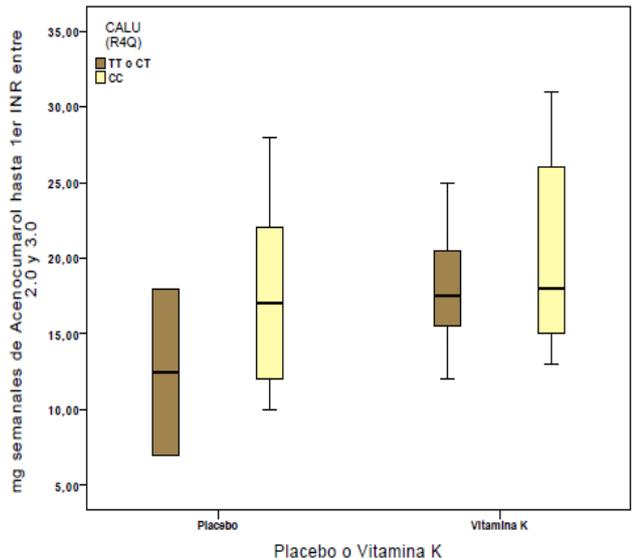
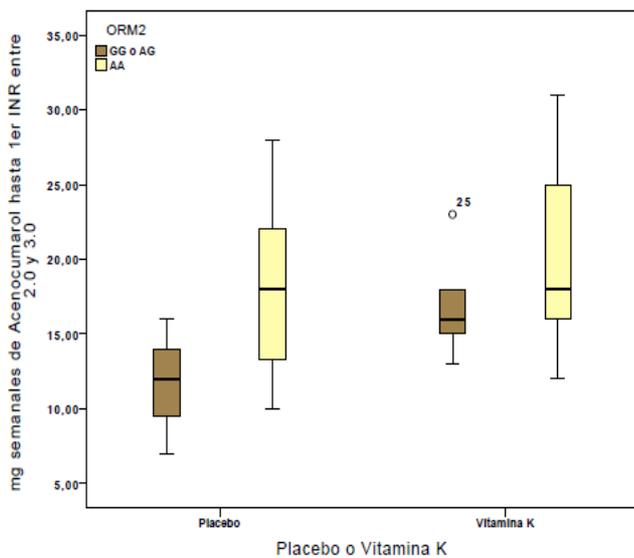
Tabla 26. Asociación entre genotipos minoritarios y comparación frente al genotipo mayoritario con respecto a los mg necesarios para alcanzar el primer INR en rango terapéutico.

Polimorfismo	Vitamina K N=19 (media±SD)	Placebo N=14 (media±SD)	p
rs1799853 CYP2C9 (*2)			
CC (N=24)	20.5±5.9	18.6±6.0	0.46
TC + TT (N=9)	17.8±4.7	11.0±4.6	0.17
rs1057910 CYP2C9 (*3)			
AA (N=29)	19.8±5.9	16.6±6.9	0.17
CA + CC (N=4)	18.0±0.0	19.5±2.1	0.67
rs9923231 VKORC1			
CC (N=13)	20.5±6.0	22.3±5.1	0.57
CT + TT (N=20)	18.7±5.3	15.5±6.2	0.20
rs429358 APOE			
TT (N=24)	18.9±4.6	16.0±6.7	0.19
TC + CC (N=9)	22.3±8.8	18.8±6.3	0.56
rs7412 APOE			
CC (N=30)	19.7±5.7	16.2±5.9	0.15
TC + TT (N=3)	19.0±5.7	28.0	0.67
rs1687390 ORM1			
GG (N=24)	20.9±6.0	18.5±6.3	0.39
AG + AA (N=9)	16.8±3.5	11.7±4.5	0.17
rs3762055 ORM2			
AA (N=24)	20.9±6.0	18.5±6.3	0.39
AG + GG (N=9)	16.8±3.5	11.7±4.5	0.17
rs2290228 CALU			
CC (N=23)	20.8±6.3	17.8±6.3	0.26
CT + TT (N=10)	18.0±4.2	12.5±7.8	0.53
rs2069919 PROC			
GG (N=16)	20.0±6.3	19.3±6.1	1.00
AG + AA (N=17)	19.2±5.0	15.3±6.6	0.24
ApoE Haplotipos			
E3/E3 (N=22)	18.9±4.7	16.0±6.7	0.21
E3/E4 (N=8)	22.3±8.8	16.5±4.2	0.67
E2/E3 + E2/E4 (N=3)	19.6±5.6	28.0	0.67

El valor *p* se refiere a la comparación de cada polimorfismo entre los dos grupos de tratamiento (comparación en filas).

Figura 25. Dosis (mg) semanales de acenocumarol hasta el primer INR en rango para los diferentes polimorfismos según el modelo dominante.





5.4.4 Estudio genético de la influencia de los polimorfismos del acenocumolol y vitamina K relacionados con la dosis semanal de acenocumolol necesaria para mantener el INR en rango para cada grupo de tratamiento.

Se encontró una asociación con un valor estadísticamente significativo ($p=0.03$) entre el polimorfismo *PROC* y el requerimiento de dosis estable (tabla 27). La dosis de acenocumolol necesaria para mantener una anticoagulación estable en los pacientes con genotipo GG en *PROC* fue 41% mayor que los pacientes con genotipo AA, en pacientes dentro del grupo de vitamina K. Se encontró una tendencia estadísticamente no significativa entre la dosis y el alelo T para *CYP2C9*2*. Los pacientes pertenecientes al grupo de vitamina K con alelo T para *CYP2C9*2* necesitaron dosis

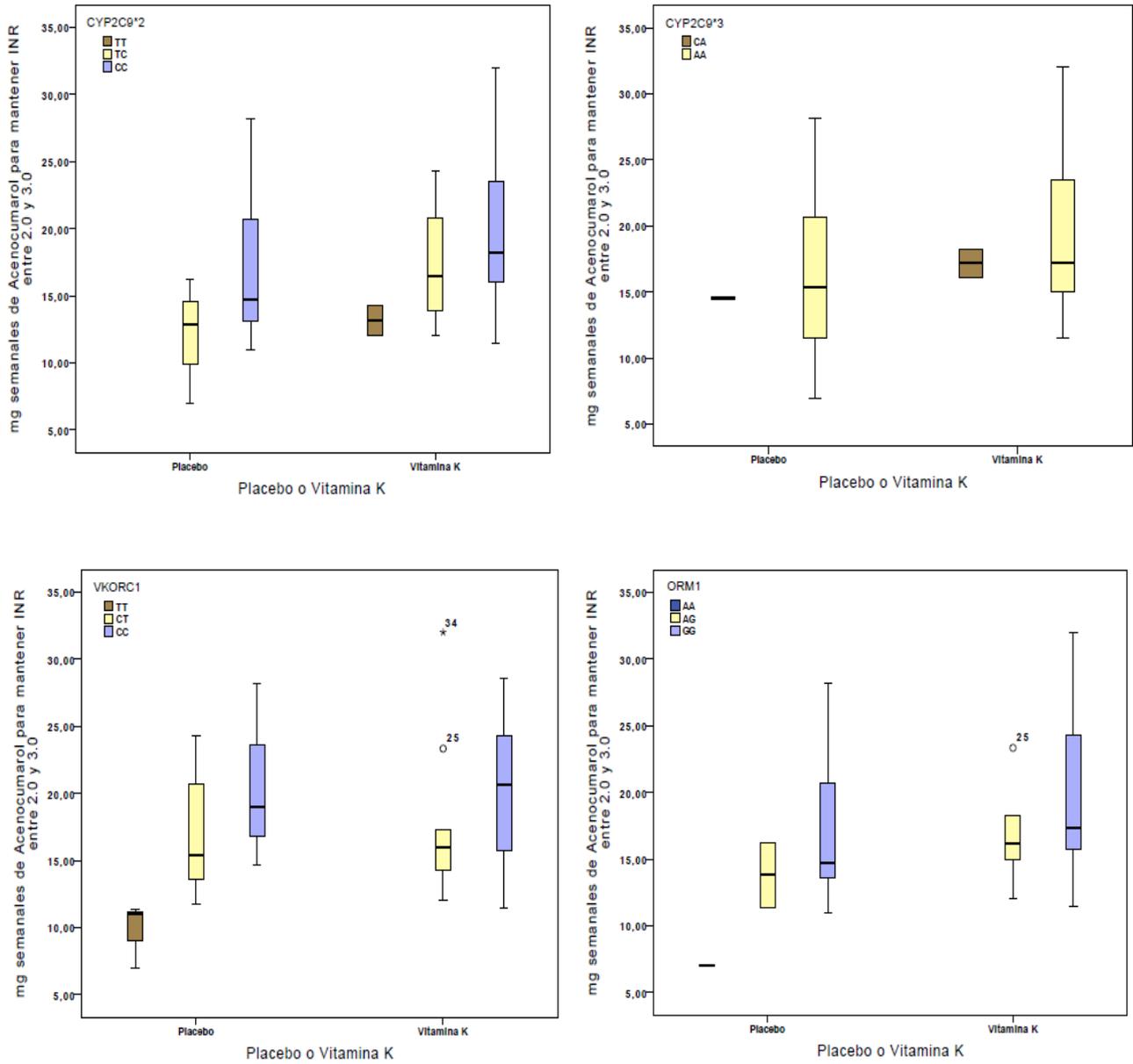
menores que los pacientes CC (wil-type); (13 ± 1.6 frente a 20 ± 6 ; $p=0.08$). Y los portadores de alguna variante alélica en *CYP2C9* (cualquier combinación con los alelos *2 o *3) recibieron dosis más baja que los pacientes wild-type. También encontramos una tendencia no significativa entre la dosis y el genotipo de *VKORC1*. Los pacientes en el grupo placebo y genotipo TT necesitaron una dosis más baja de acenocumarol que los pacientes con genotipo CC (9.7 ± 2.4 mg frente a 20.6 ± 6.9 mg respectivamente; $p=0.1$) (Figura 26).

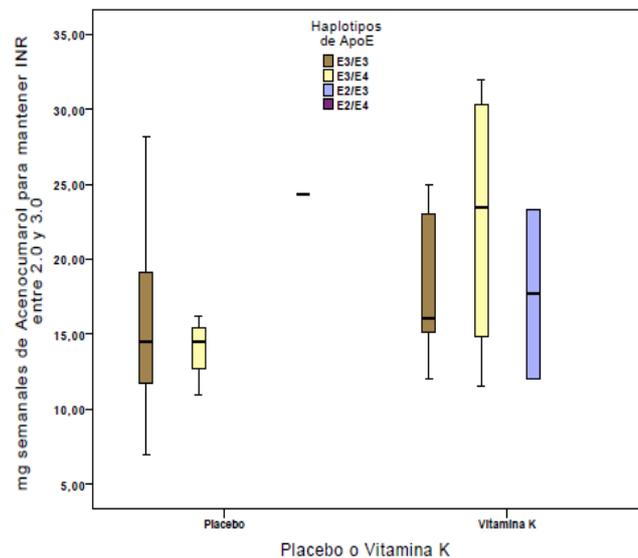
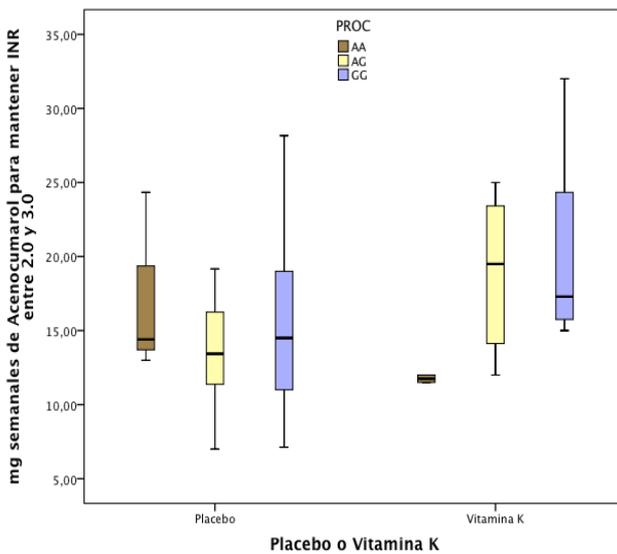
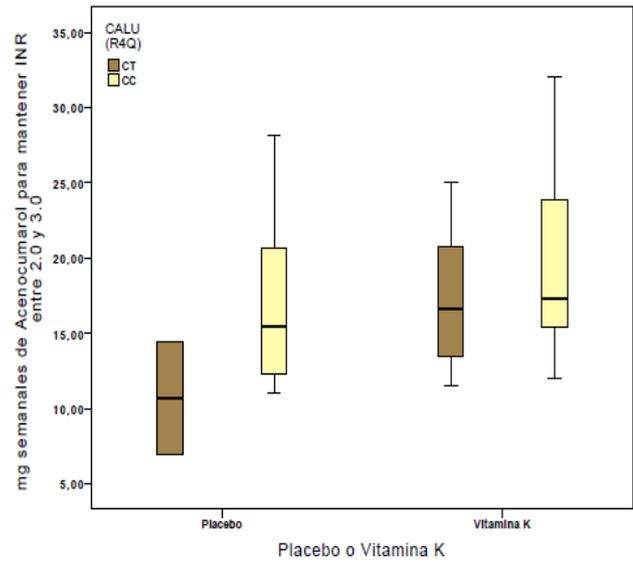
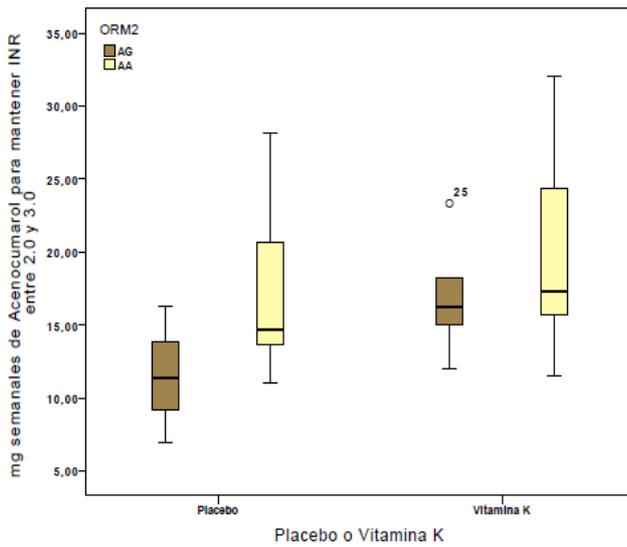
Tabla 27. Relación de los polimorfismos con los mg de acenocumarol necesarios para mantener el INR en rango terapéutico según lleven vitamina K o placebo.

Polimorfismo	VITAMINA K N=19 media±SD		p	PLACEBO N=14 media±SD		p
	N	media±SD		N	media±SD	
rs1799853 CYP2C9 (*2)						
CC (N=24)	N=13	20.4±6.0	0.48	N=11	17.6±5.9	0.29
TC (N=7)	N=4	17.3±5.2		N=3	12.0±4.7	
TT (N=2)	N=2	13.1±1.6		N=0	-	
rs1057910 CYP2C9 (*3)						
AA (N=29)	N=17	19.2±6.2	0.95	N=12	16.6±6.5	1.00
CA (N=4)	N=2	17.2±1.5		N=2	14.5±0.2	
CC (N=0)	N=0	-		N=0	-	
rs9923231 VKORC1						
CC (N=13)	N=10	20.2±5.4	0.21	N=3	20.6±6.9	0.52
CT (N=17)	N=9	17.5±6.4		N=8	17.3±4.8	
TT (N=3)	N=0	-		N=3	9.7±2.4	
rs429358 APOE						
TT (N=24)	N=15	18.0±4.5	0.36	N=9	16.4±6.9	1.00
TC (N=9)	N=4	22.6±9.4		N=5	16.1±5.0	
TT (N=0)	N=0	-		N=0	-	
rs7412 APOE						
CC (N=30)	N=17	19.1±5.9	0.66	N=13	15.7±5.7	0.31
TC (N=3)	N=2	17.7±8.0		N=1	24.3	
TT (N=0)	N=0	-		N=0	-	
rs1687390 ORM1						
GG(N=24)	N=13	20.0±6.5	0.37	N=11	17.8±5.8	0.49
AG(N=8)	N=6	16.8±3.8		N=2	13.8±3.4	
AA(N=1)	N=0	-		N=1	7.0	
rs3762055 ORM2						
AA (N=24)	N=13	20.0±6.5	0.37	N=11	17.8±5.8	0.16
AG (N=9)	N=6	16.8±3.8		N=3	11.5±4.6	
GG (N=0)	N=0	-		N=0	-	
rs2290228 CALU						
CC (N=23)	N=11	20.2±6.5	0.40	N=12	17.3±5.8	0.23
CT (N=10)	N=8	17.3±4.9		N=2	10.7±5.2	
TT (N=0)	N=0	-		N=0	-	
rs2069919 PROC						
GG (N=16)	N=10	20.0±6.1	0.81	N=6	19.0±6.7	0.25
AG (N=13)	N=7	19.6±5.3		N=6	13.1±4.2	
AA (N=4)	N=2	11.8±0.4		N=2	19.4±7.0	
ApoE Haplotipos						
E3/E3 (N=22)	N=13	18.1±4.3	0.35	N=9	16.4±6.9	0.68
E3/E4 (N=8)	N=4	22.6±9.4		N=4	14.1±2.2	
E2/E3 (N=2)	N=2	17.7±8.0		N=0	-	
E2/E4 (N=1)	N=0	-		N=1	24.3	

P corresponde a la comparación de cada una de las categorías señaladas frente a la primera.

Figura 26. Dosis (mg) semanales de acenocumarol para mantener el INR en rango terapéutico según los genotipos de los diferentes polimorfismos y según pertenezcan al grupo de vitamina K o placebo.





Al analizar en el sumatorio de los genotipos minoritarios frente al mayoritario observamos que, excepto en el haplotipo E2/E3 + E2/E4, para el grupo de vitamina K la dosis necesaria para mantener el INR en rango es mayor que para el grupo placebo (tabla 28), aunque sin diferencias significativas.

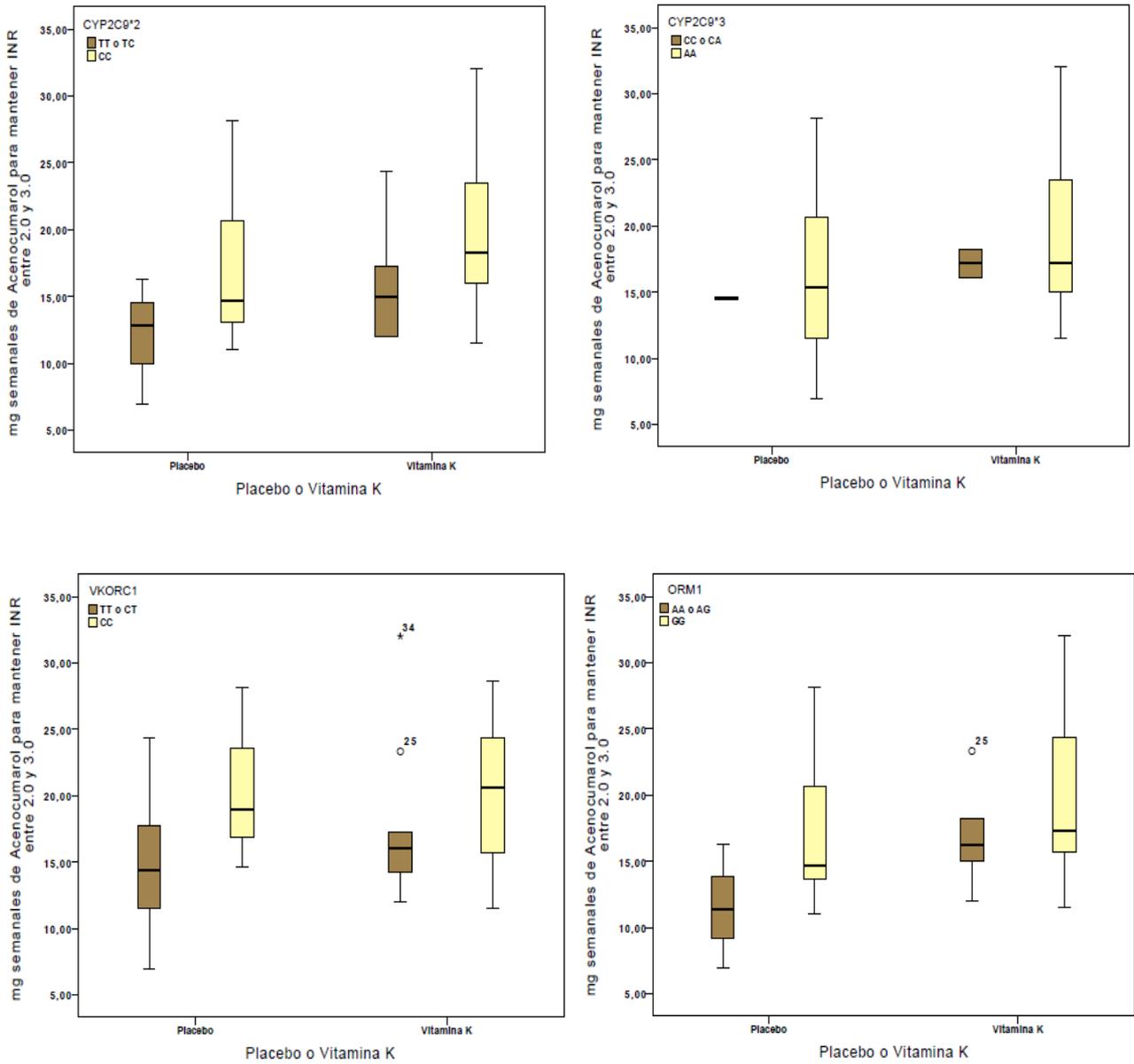
En las variantes alélicas *CYP2CP*2* y **3*, el genotipo wild type destaca por dosis más altas frente a las variantes genotípicas en cualquiera de los grupos, tanto vitamina K como placebo, aunque no con una diferencia estadísticamente significativa. (Figura 27)

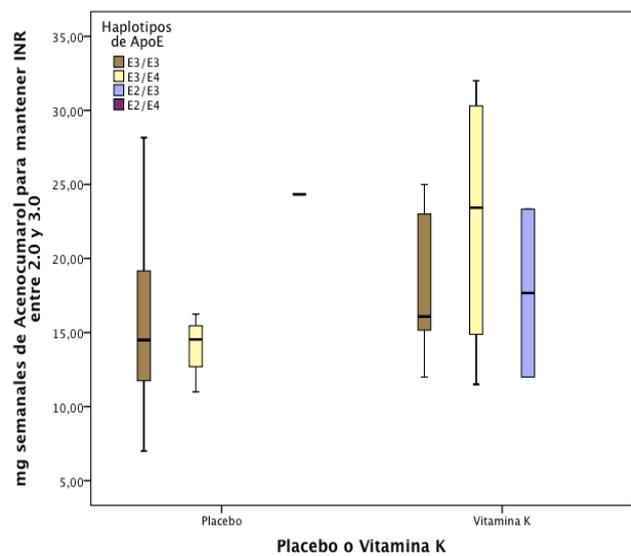
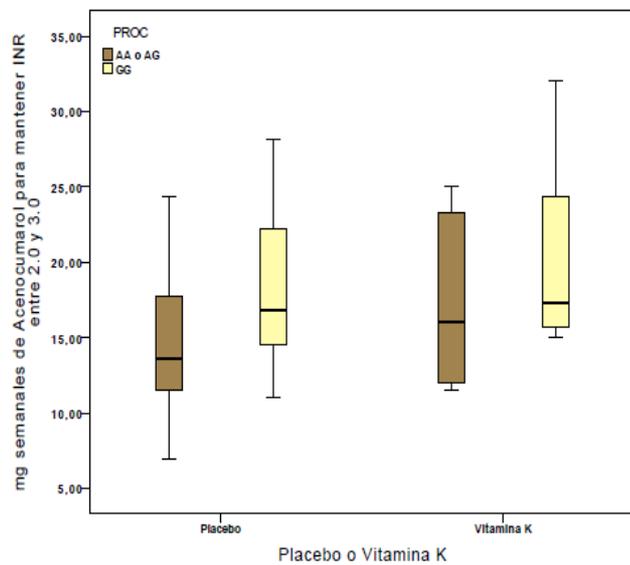
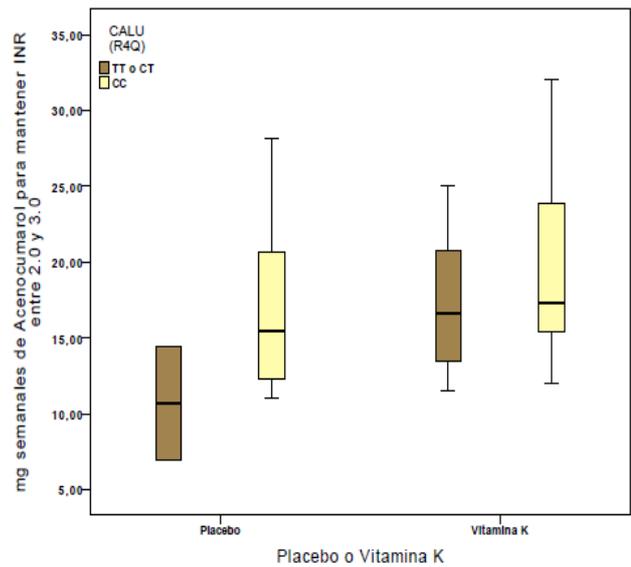
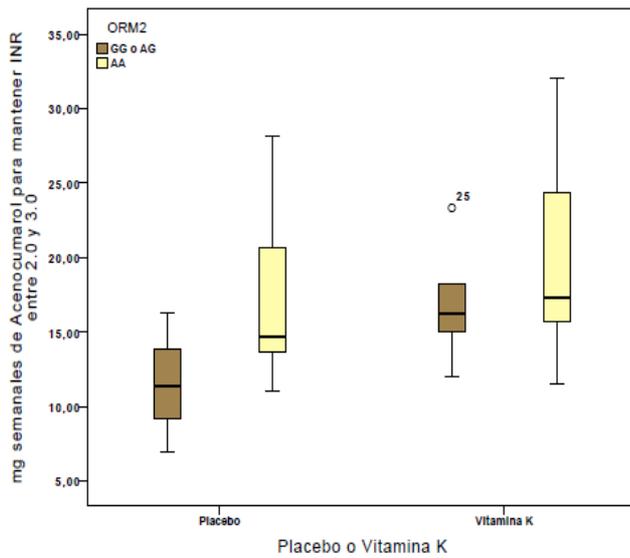
Tabla 28. Asociación entre genotipos minoritarios frente al genotipo mayoritario con respecto a los mg necesarios para mantener el INR en rango terapéutico.

Polimorfismo	VITAMINA K N=19 media±SD	PLACEBO N=14 media±SD	p
rs1799853 CYP2C9 (*2)			
CC (N=24)	20.4±6.0	17.3±5.7	0.15
TC + TT (N=9)	15.9±4.6	12.0±4.7	0.55
rs1057910 CYP2C9 (*3)			
AA (N=29)	19.2±6.2	16.5±6.3	0.23
CA + CC (N=4)	17.2±1.5	14.5±0.2	0.33
rs9923231 VKORC1			
CC (N=13)	20.2±5.4	20.6±6.9	1.00
CT + TT (N=20)	17.5±6.4	15.0±5.2	0.33
rs429358 APOE			
TT (N=24)	18.0±4.5	16.2±6.5	0.32
TC + CC (N=9)	22.6±9.4	16.1±5.0	0.29
rs7412 APOE			
CC (N=30)	19.1±5.9	15.6±5.5	0.08
TC + TT (N=3)	17.7±8.0	24.3	0.67
rs1687390 ORM1			
GG (N=24)	20.0±6.5	17.5±5.6	0.30
AG + AA (N=9)	16.8±3.8	11.5±4.6	0.17
rs3762055 ORM2			
AA (N=24)	20.0±6.5	17.1±5.5	0.30
AG + GG (N=9)	17.3±4.9	10.7±5.2	0.17
rs2290228 CALU			
CC (N=23)	20.2±6.5	17.1±5.5	0.21
CT + TT (N=10)	17.3±4.9	10.7±5.2	0.18
rs2069919 PROC			
GG (N=16)	20.0±6.1	18.3±6.2	0.43
AG + AA (N=17)	17.8±5.8	14.6±5.3	0.37
ApoE Haplotipos			
E3/E3 (N=22)	18.1±4.3	16.2±6.5	0.32
E3/E4 (N=8)	22.6±9.4	14.1±2.2	0.20
E2/E3 + E2/E4 (N=3)	17.7±8.0	24.3	0.67

El valor *p* se refiere a la comparación de cada polimorfismo entre los dos grupos de tratamiento (comparación en filas).

Figura 27. Dosis (mg) semanales de acenocumarol para mantener el rango terapéutico para los diferentes polimorfismos según el modelo dominante.





5.4.5 Estudio genético de la influencia de los polimorfismos del acenocumarol y vitamina K relacionados con la dosis semanal de acenocumarol necesaria para alcanzar INR en rango para cada grupo de tratamiento y según la dosis de inicio de acenocumarol.

En esta primera tabla (tabla 29), referida únicamente al grupo de vitamina K, no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los genotipos de los polimorfismos

estudiados y los mg necesarios para alcanzar el primer INR en rango según la dosis de inicio 2mg/día o ≥ 3 mg/día.

Tabla 29. Relación de los polimorfismos en el grupo de vitamina K con los mg de acenocumarol necesarios para alcanzar el INR en rango terapéutico según dosis de inicio.

Polimorfismo	VITAMINA K N=19					
	Inicio ≥ 3 mg/día N=7 (media \pm SD)		p	Inicio 2 mg/día N=12 (media \pm SD)		p
rs1799853 CYP2C9 (*2)						
CC (N=13)	N=5	21.4 \pm 4.8		N=8	19.9 \pm 6,8	
TC (N=4)	N=1	27.0	0.67	N=3	15,7 \pm 1.2	0.63
TT (N=2)	N=1	18.0	0.67	N=1	15.0	0.67
rs1057910 CYP2C9 (*3)						
AA (N=17)	N=5	23.2 \pm 4.9		N=12	18.4 \pm 5.9	
CA (N=2)	N=2	18.0 \pm 0.0	0.38	N=0	-	-
CC (N=0)	N=0	-	-	N=0	-	-
rs9923231 VKORC1						
CC (N=12)	N=5	23.2 \pm 4.9		N=7	17.8 \pm 6.2	
CT (N=7)	N=2	18.0 \pm 0.0	0.38	N=5	18.9 \pm 6.1	0.53
TT (N=3)	N=0	-	-	N=0	-	-
rs429358 APOE						
TT (N=15)	N=5	21.2 \pm 4.4		N=10	17.8 \pm 4.4	
TC (N=4)	N=2	23.0 \pm 7.1	0.57	N=2	21.5 \pm 13.4	1.00
CC (N=0)	N=0	-	-	N=0	-	-
rs7412 APOE						
CC (N=17)	N=7	21.7 \pm 4.7		N=10	18.3 \pm 6.2	
TC (N=2)	N=0	-	-	N=2	19.0 \pm 5.7	0.91
TT (N=0)	N=0	-	-	N=0	-	-
rs1687390 ORM1						
GG (N=13)	N=6	22.3 \pm 4.8		N=7	19.7 \pm 7.0	
AG (N=6)	N=1	18.0 \pm 0.0	0.57	N=5	16.6 \pm 3.8	0.53
AA (N=1)	N=0	-	-	N=0	-	-
rs3762055 ORM2						
AA (N=13)	N=6	22.3 \pm 4.8		N=7	19.7 \pm 7.0	
AG (N=6)	N=1	18.0	0.57	N=5	16.6 \pm 3.8	0.53
GG (N=0)	N=0	-	-	N=0	-	-
rs2290228 CALU						
CC (N=11)	N=4	22.8 \pm 5.5		N=7	19.7 \pm 6.9	
CT (N=8)	N=3	20.3 \pm 4.0	0.63	N=5	16.6 \pm 4.0	0.64
TT (N=0)	N=0	-	-	N=0	-	-
rs2069919 PROC						
GG (N=10)	N=5	21.8 \pm 5.2		N=5	18.2 \pm 7.3	
AG (N=7)	N=1	25.0	1.00	N=6	19.7 \pm 4.8	0.54
AA (N=2)	N=1	18.0	0.67	N=1	12.0	0.33
ApoE Haplotipos						
E3/E3 (N=13)	N=5	21.2 \pm 4.4		N=8	17.5 \pm 4.5	
E3/E4 (N=4)	N=2	23.0 \pm 7.1	0.57	N=2	21.5 \pm 13.4	1.00
E2/E3 (N=2)	N=0	-	-	N=2	19.0 \pm 5.7	1.00
E2/E4 (N=0)	N=0	-	-	N=0	-	-

P corresponde a la comparación de cada una de las categorías señaladas frente a la primera.

En la tabla 30 presentamos el mismo tipo de datos pero esta vez para pacientes pertenecientes al grupo placebo. Destaca el genotipo AG para *ORM2*, que necesitó menos dosis de acenocumarol que el genotipo AA (wild-type) para alcanzar el primer INR en rango en el subgrupo que empezó con 2

mg/día (11.7±4.5 mg frente 18.2±5.7 mg, respectivamente) aunque sin significación estadística (p=0.17)

Tabla 30. Relación de los polimorfismos en el grupo placebo con los mg de acenocumarol necesarios para alcanzar el INR en rango terapéutico según dosis de inicio.

Polimorfismo	PLACEBO N=14					
	Inicio ≥3 mg/día N=5 (media±SD)		P	Inicio 2 mg/día N=9 (media±SD)		P
rs1799853 CYP2C9 (*2)						
CC (N=11)	N=4	21.0±6.7		N=7	17.3±5.7	
TC (N=3)	N=1	10.0	0.40	N=2	11.5±6.4	0.30
TT (N=0)	N=0	-	-	N=0	-	-
rs1057910 CYP2C9 (*3)						
AA (N=12)	N=4	18.3±8.7		N=8	15.8±6.4	
CA (N=2)	N=1	21.0	1.00	N=1	18.0	0.67
CC (N=0)	N=0	-	-	N=0	-	-
rs9923231 VKORC1						
CC (N=6)	N=4	21.0		N=2	23.0±7.1	
CT (N=5)	N=1	18.3±8.7	1.00	N=4	17.0±2.2	0.27
TT (N=3)	N=0	-	-	N=3	10.0±2.7	0.29
rs429358 APOE						
TT (N=9)	N=3	15.0±7.0		N=6	16.5±7.2	
TC (N=5)	N=2	24.5±4.9	0.40	N=3	15.0±3.6	0.71
CC (N=0)	N=0	-	-	N=0	-	-
rs7412 APOE						
CC (N=13)	N=4	16.5±6.5		N=9	16.0±6.0	
TC (N=1)	N=1	28.0	0.40	N=0	-	-
TT (N=0)	N=0	-	-	N=0	-	-
rs1687390 ORM1						
GG (N=11)	N=5	18.8±7.6		N=6	18.2±5.7	
AG (N=2)	N=0	-	-	N=2	14.0±2.8	0.43
AA (N=1)	N=0	-	-	N=1	7.0	
rs3762055 ORM2						
AA (N=9)	N=5	18.8±7.6		N=6	18.2±5.7	
AG (N=3)	N=0	-	-	N=3	11.7±4.5	0.17
GG (N=0)	N=0	-	-	N=0	-	-
rs2290228 CALU						
CC (N=12)	N=5	18.8±7.6		N=7	17.0±5.6	
CT (N=2)	N=0	-	-	N=2	12.5±7.8	0.50
TT (N=0)	N=0	-	-	N=0	-	-
rs2069919 PROC						
GG (N=6)	N=2	22.0±1.4		N=4	17.9±7.3	
AG (N=6)	N=2	11.0±1.4	0.33	N=4	13.6±5.4	0.69
AA (N=2)	N=1	28.0	0.67	N=1	18.0	0.80
ApoE Haplotipos						
E3/E3 (N=9)	N=3	15.0±7.0		N=6	16.5±7.2	
E3/E4 (N=4)	N=1	21.0	1.00	N=3	15.0±3.6	0.71
E2/E3 (N=0)	N=0	-	-	N=0	-	-
E2/E4 (N=1)	N=1	28.0	0.50	N=0	-	-

P corresponde a la comparación de cada una de las categorías señaladas frente a la primera

En la tabla 31, se refleja el sumatorio de los genotipos minoritarios frente al mayoritario para el grupo de vitamina K. Observamos que los pacientes que iniciaron tratamiento con al menos 3mg/día de acenocumarol y genotipo AA para *VKORC1* necesitaron significativamente más dosis que los pacientes que empezaron con 2mg/día (23.2±4.9 mg frente a 18.4±5.9 mg,

respectivamente; $p=0.048$). Podemos también observar una diferencia estadísticamente significativa en los pacientes con el haplotipo E3/E3. Los pacientes con este haplotipo y que empezaron con al menos 3mg/día de acenocumarol necesitaron más dosis que los que empezaron con 2 mg/día. (21.2 ± 4.4 mg frente a 17.5 ± 4.5 mg, respectivamente; $p=0.045$). Por lo general, en todos los genotipos de los diferentes polimorfismos evaluados al empezar con al menos 3mg/día de acenocumarol se necesitaban más dosis de éste para alcanzar el primer INR en rango terapéutico.

Tabla 31. Asociación entre genotipos minoritarios frente al genotipo mayoritario y relación con los mg de acenocumarol necesarios para alcanzar el INR en rango terapéutico según dosis de inicio, en el grupo de vitamina K.

POLIMORFISMO	VITAMINA K N=19						
	Inicio ≥ 3 mg/día N=7		p	Inicio 2 mg/día N=12		p	p (entre dosis)
rs1799853 CYP2C9 (*2)							
CC (N=5)	N=5	21.4 \pm 4.8		N=8	19.9 \pm 6.7		0.44
TC + TT (N=3)	N=2	22.5 \pm 6.4	0.86	N=4	15.5 \pm 1.0	0.46	0.13
rs1057910 CYP2C9 (*3)							
AA (N=17)	N=5	23.2 \pm 4.9		N=12	18.4 \pm 5.9		0.048
CA + CC(N=2)	N=2	18.0 \pm 0.0	0.38	N=0	-	-	-
rs9923231 VKORC1							
CC (N=10)	N=5	23.2 \pm 4.9		N=5	17.8 \pm 6.2		0.10
CT + TT (N=9)	N=2	18.0 \pm 0.0	0.38	N=7	18.9 \pm 6.1	0.53	0.50
rs429358 APOE							
TT (N=15)	N=5	21.2 \pm 4.4		N=10	17.8 \pm 4.4		0.06
TC + CC (N=4)	N=2	23.0 \pm 7.1	0.57	N=2	21.5 \pm 13.4	1.00	1.00
rs7412 APOE							
CC (N=17)	N=7	21.7 \pm 4.7		N=10	18.3 \pm 6.2		0.06
TC + TT (N=2)	N=0	-	-	N=2	19.0 \pm 5.7	0.91	-
rs1687390 ORM1							
GG (N=13)	N=6	22.3 \pm 4.8		N=7	19.7 \pm 7.0		0.23
AG + AA (N=6)	N=1	18.0	0.57	N=5	16.6 \pm 3.8	0.53	0.67
rs3762055 ORM2							
AA (N=13)	N=6	22.3 \pm 4.8		N=7	19.7 \pm 7.0		0.23
AG + GG (N=6)	N=1	18.0	0.57	N=5	16.6 \pm 3.8	0.53	0.67
rs2290228 CALU							
CC (N=11)	N=4	22.8 \pm 5.5		N=7	19.7 \pm 6.9		0.32
CT + TT (N=8)	N=3	20.3 \pm 4.0	0.63	N=5	16.6 \pm 4.0	0.64	0.14
rs2069919 PROC							
GG (N=10)	N=5	21.8 \pm 5.2		N=5	18.2 \pm 7.3		0.15
AG + AA (N=9)	N=2	21.5 \pm 4.9	1.00	N=7	18.6 \pm 5.3	0.88	0.33
ApoE Haplotipos							
E3/E3 (N=13)	N=5	21.2 \pm 4.4		N=8	17.5 \pm 4.5		0.045
E3/E4 (N=4)	N=2	23.0 \pm 7.1	1.00	N=2	21.5 \pm 13.4	0.57	1.00
E2/E3 + E2/E4 (N=2)	N=0	-	-	N=2	19.0 \pm 5.7	1.00	-

Los valores de p son los correspondientes a la comparación de cada una de las categorías señaladas frente a la primera, independientemente para cada grupo de tratamiento.

El valor p entre grupos se refiere a la comparación de cada polimorfismo entre las dos dosis de inicio de tratamiento con acenocumarol (comparación en filas).

En la tabla 32 presentamos los datos referidos al grupo placebo. Los pacientes portadores del genotipo mayoritario (CC) del polimorfismo *VKORC1* que iniciaron el tratamiento con 2 mg /día

necesitaron una dosis mayor para alcanzar el primer INR en rango en comparación con los pacientes portadores de los genotipos minoritarios, CT/TT ($p=0.11$), aunque sin significación estadística. En nuestro estudio determinamos que las dosis para los diferentes genotipos de los polimorfismos ORM1 y ORM2 fueron las mismas, tanto si se empezaba el tratamiento con 2 mg/día o con 3 mg/día. Los mg necesarios para los genotipos mayoritarios GG y AA en *ORM1* y *ORM2* respectivamente fue 18.2 ± 7.6 mg y para la suma de los minoritarios 11.7 ± 4.5 mg. No se observaron diferencias estadísticamente significativas ni entre la asociación de los genotipos minoritarios frente al mayoritario con la misma dosis de inicio ni entre los mismos genotipos con diferentes dosis de inicio.

Tabla 32. Asociación entre genotipos minoritarios frente al genotipo mayoritario y relación con los mg de acenocumarol necesarios para alcanzar el INR en rango terapéutico según dosis de inicio, en el grupo placebo.

POLIMORFISMO	Placebo N=14					
	Inicio ≥ 3 mg/día N=5		p	Inicio 2 mg/día N=9		p (entre dosis)
rs1799853 CYP2C9 (*2)						
CC (N=11)	N=4	21.0 \pm 6.7		N=7	17.3 \pm 5.7	0.32
TC + TT (N=3)	N=1	10.0	0.40	N=2	11.5 \pm 6.4	1.00
rs1057910 CYP2C9 (*3)						
AA (N=12)	N=4	18.3 \pm 8.7		N=8	15.8 \pm 6.4	0.81
CA + CC (N=2)	N=1	21.0	1.00	N=1	18.0	1.00
rs9923231 VKORC1						
CC (N=6)	N=4	21.0		N=2	23.0 \pm 7.1	1.00
CT + TT (N=8)	N=1	18.3 \pm 8.7	1.00	N=7	14.0 \pm 4.3	0.11
rs429358 APOE						
TT (N=9)	N=3	15.0 \pm 7.0		N=6	16.5 \pm 7.2	0.71
TC + CC (N=5)	N=2	24.5 \pm 4.9	0.40	N=3	15.0 \pm 3.6	0.20
rs7412 APOE						
CC (N=13)	N=4	16.5 \pm 6.5		N=9	16.0 \pm 6.0	0.83
TC + TT (N=1)	N=1	28.0	0.40	N=0	-	-
rs1687390 ORM1						
GG (N=11)	N=5	18.8 \pm 7.6		N=6	18.2 \pm 5.7	0.79
AG + AA (N=3)	N=0	-	-	N=3	11.7 \pm 4.5	0.17
rs3762055 ORM2						
AA (N=11)	N=5	18.8 \pm 7.6		N=6	18.2 \pm 5.7	0.79
AG + GG (N=3)	N=0	-	-	N=3	11.7 \pm 4.5	0.17
rs2290228 CALU						
CC (N=12)	N=5	18.8 \pm 7.6		N=7	17.0 \pm 5.6	0.76
CT + TT (N=2)	N=0	-	-	N=2	12.5 \pm 7.8	0.50
rs2069919 PROC						
GG (N=6)	N=2	22.0 \pm 1.4		N=4	17.9 \pm 7.3	0.53
AG + AA (N=8)	N=3	16.7 \pm 9.9	1.00	N=5	14.5 \pm 5.0	0.73
ApoE Haplotipos						
E3/E3 (N=9)	N=3	15.0 \pm 7.0		N=6	16.5 \pm 7.2	0.71
E3/E4 (N=4)	N=1	21.0	1.00	N=3	15.0 \pm 3.6	0.50
E2/E3 + E2/E4 (N=1)	N=1	28.0	0.50	N=0	-	-

Los valores de p son los correspondientes a la comparación de cada una de las categorías señaladas frente a la primera, independientemente para cada grupo de tratamiento.

El valor p entre grupos se refiere a la comparación de cada polimorfismo entre las dos dosis de inicio de tratamiento con acenocumarol (comparación en filas).

DISCUSIÓN

6. DISCUSION

El acenocumarol es el anticoagulante antagonista de la vitamina K más utilizado en España para la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular entre otros. Sin embargo este fármaco tiene un estrecho margen terapéutico y una gran variabilidad individual por lo que está asociado a una elevada incidencia de complicaciones hemorrágicas y fallos terapéuticos. Se ha observado que a pesar de llevar un estricto control del tratamiento anticoagulante solo se consigue que un 64%²³ del periodo de anticoagulación se halle en rango terapéutico en estudios de cohortes y en muchos ensayos clínicos, solo el 42%²⁴.

Estos fármacos no están exentos de considerables efectos adversos y asociados a una monitorización adecuada, presentan una relación beneficio/riesgo favorable, considerándose coste-efectivos¹⁷³.

Hoy en día existen herramientas, tales como el seguimiento farmacoterapéutico (SFT) y la farmacogenética, que nos ayudan a la detección de factores que pueden influir en la respuesta al tratamiento; de esta manera, se pueden controlar tanto los factores no genéticos, como la variabilidad genética de respuesta.

Uno de los principales objetivos del presente estudio fue comparar la estabilidad del TRT para un INR entre 2.0-3.0 del efecto anticoagulante del acenocumarol y suplementación de dosis bajas de vitamina K frente a acenocumarol y placebo en pacientes que iniciaron tratamiento anticoagulante con este fármaco y fueron diagnosticados de FA o tromboembolismo. Los pacientes con suplementación de vitamina K consiguieron mayor estabilidad al permanecer mayor tiempo dentro del rango terapéutico que los pacientes del grupo placebo durante el periodo de estudio. También se comparó el tiempo en alcanzar el primer INR terapéutico según fuera la dosis de inicio, 2 mg o ≥ 3 mg, alcanzando este INR en menos tiempo los pacientes con una dosis de inicio de al menos 3 mg de acenocumarol y con suplementación de vitamina K. A la vez, se evaluó la influencia de los polimorfismos *CYP2C9*, *VKORC1*, *APOE*, *ORM1-2*, *Calumenina* y *Proteína C*, en relación al tiempo y dosis hasta alcanzar el primer INR en rango terapéutico así como para mantenerlo. De acuerdo con nuestros resultados el genotipo CA del polimorfismo *CYP2C9**3 se asoció con menos tiempo (días) en alcanzar el primer INR en rango terapéutico. En cuanto a la dosis de acenocumarol el genotipo AA del polimorfismo *PROC* fue el que mostró una tendencia a necesitar menos mg semanales del

anticoagulante para mantener el INR dentro del rango terapéutico. Como se ha comentado anteriormente la anticoagulación con acenocumarol no está exenta de complicaciones tromboembólicas ni de hemorragias, si bien en este estudio no se produjo ningún episodio con estas características, lo que, asociado al escaso número de pacientes del estudio no nos permitió relacionar ninguno de los polimorfismos estudiados con el riesgo de reacciones adversas.

Las características basales de los pacientes de ambos grupos (edad, peso, altura) eran muy similares (tabla 6), al igual que las características analíticas y las comorbilidades (tabla 7). La FANV fue el diagnóstico predominante que motivó la utilización de acenocumarol en nuestra serie. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 72 años, al igual que en diferentes estudios donde la detección de la FANV se diagnostica en pacientes de edad avanzada¹⁷⁴. Además de la FANV y la edad de nuestros pacientes se observó una prevalencia elevada (81%) de hipertensión arterial como ocurrió también en otros estudios poblacionales¹⁷⁵.

En el estudio se utilizó para estratificar el riesgo trombótico de los pacientes tanto la escala CHADS₂ como la escala CHADS₂VASC₂ y los valores obtenidos fueron similares en los dos grupos (tabla 9) por lo que el riesgo tromboembólico para ambos grupos no fue diferente. La escala utilizada para valorar el riesgo hemorrágico fue HASBLED, recomendada tanto por ESC Guidelines on AF 2012⁸³, como por Canadian Cardiovascular Society Guidelines, por el documento de consenso en hemorragias en FA preparado por European Heart Rhythm Association (EHRA) y por el grupo de trabajo ESC Working Group on Thrombosis, por ser una escala sencilla de utilizar y que permite estratificar bien el riesgo hemorrágico de los pacientes. También al observar los valores obtenidos para este riesgo los dos grupos de tratamiento tuvieron una puntuación similar (tabla 10). Tanto en el riesgo trombótico como el riesgo hemorrágico, encontramos en los pacientes de ambos grupos unas características muy similares, lo que garantiza la comparabilidad de los resultados obtenidos.

6.1 Factores no genéticos que influyen en la respuesta a AVK

Varios factores no genéticos pueden influir en la respuesta a estos anticoagulantes orales. La edad de los pacientes es uno de ellos, decreciendo la dosis de anticoagulante necesaria para una adecuada anticoagulación conforme aumenta ésta¹⁷⁶. El peso es otro de los factores a tener en cuenta, el cual según el estudio de Morin et al¹⁷⁷ podría explicar hasta en un 5% la variabilidad farmacodinámica del acenocumarol. En nuestro estudio no hubo diferencias en la distribución de pesos en ambos grupos de tratamiento.

Otro factor no genético que puede influir en la actividad del acenocumarol es el tabaco, aunque las evidencias son escasas y los estudios son con Warfarina. Esta interacción es debida a una posible reducción de los niveles orgánicos del anticoagulante por un posible aumento de su metabolismo hepático, como consecuencia de la inducción de enzimas microsomales hepáticas, a través de una posible inducción del citocromo P450 a la que dan lugar los hidrocarburos policíclicos presentes en el tabaco^{178,179}. En estos casos parece necesario realizar un control clínico del paciente mediante medidas periódicas de su INR y sobre todo si abandona el consumo de tabaco durante el tratamiento con el anticoagulante, situación que no ocurrió en nuestro estudio a pesar de tener 3 fumadores en activo.

Las enfermedades concomitantes de los pacientes y las interacciones entre los fármacos, son otros factores no genéticos a considerar en la variabilidad de respuesta al efecto de estos anticoagulantes²² por lo que es tan importante el SFT. En nuestro estudio estos factores son muy similares en los dos grupos (tabla 8), realizándose por igual el intercambio terapéutico en caso necesario en ambos grupos.

La cantidad de vitamina K ingerida sería otro factor no genético a considerar. Es muy complicado cuantificar la cantidad de vitamina K ingerida en los alimentos todos los días. Se han desarrollado incluso encuesta de autocontrol de la ingesta de vitamina K¹⁸⁰. Diversos estudios han determinado que alteraciones en la ingesta dietética de vitamina K pueden tener un efecto significativo sobre la respuesta anticoagulante de los antagonistas de la vitamina K^{26,181,182}; aumentos en la ingesta dietética de esta vitamina se asociaría con reducciones significativas en la respuesta anticoagulante. Cuando hay una mayor ingesta de vitamina K y por lo tanto mayores reservas corporales de fitoquinona, se podría controlar uno de los factores que afectan a la coagulación¹⁵⁷. Kim et al¹⁸³

llevaron a cabo un estudio donde quedaba reflejado que la anticoagulación con warfarina tenía una estabilidad más duradera en los pacientes que tomaban vitamina K aparte de la ingerida en la dieta. Además Ford et al¹⁸⁴ concluyeron que las fluctuaciones de INR podían disminuir en los pacientes que recibían suplementación con vitamina K. Todo esto nos permitió diseñar nuestro estudio para intentar determinar si se conseguiría una mayor estabilidad en el control del efecto anticoagulante administrando al paciente, además del acenocumarol, una solución de vitamina K (100 µg/día) frente a una solución placebo. La gran variabilidad en la ingesta diaria de esta vitamina y su repercusión en el INR nos llevó a intentar evitar estas oscilaciones proporcionando a los pacientes una cantidad suficiente y controlada de vitamina K.

Otro de los factores no genéticos que influyen en la respuesta a cualquier fármaco y en particular a los AVK, es la adherencia al tratamiento. Los porcentajes obtenidos en nuestro estudio fueron en ambos grupos muy altos. Se pudieron medir tanto por el cuestionario SMAQ adaptado, donde todos los pacientes decían que se tomaban la medicación todos los días, como por el resto de solución de vitamina K que el paciente traía como sobrante del periodo valorado (tabla12). Una posible explicación a esta adherencia tan elevada podría ser el hecho de que a los pacientes se les explicó de una forma clara y concisa, los beneficios y los riesgos de tomar o no un anticoagulante y en nuestro estudio además con una solución de vitamina K. Una de las acciones más importante a realizar por los profesionales sanitarios para conseguir la adherencia al tratamiento de sus pacientes es proporcionar información ya que si el paciente no recuerda u olvida la información difícilmente se va a adherir al tratamiento. Los pacientes estaban plenamente convencidos de lo que iban a hacer y al decidir participar en el ensayo serían atendidos en el hospital por facultativos especialistas en todas las revisiones o problemas que pudieran tener, lo que también influyó en aumentar la adherencia al tratamiento. Conviene destacar que esta adherencia al tratamiento se midió al inicio del mismo siendo en este periodo la adherencia más elevada.

Con respecto a la satisfacción del tratamiento, por medio del cuestionario TSQMII (tabla 13), las segundas entrevistas presentaron mejores datos que las primeras, menos en el caso de la conveniencia de la administración que fue levemente inferior en la segunda entrevista lo que podría ser debido a que la solución tanto de vitamina K como placebo no era tan fácil de administrar debido a que tenían que utilizar una jeringuilla para tomar un mililitro de dicha solución. No hubo diferencias en la puntuación obtenida para el cuestionario de satisfacción

TSQMII entre la entrevista primera y segunda y tampoco entre las entrevistas para cada grupo de tratamiento, vitamina K y placebo.

Si nos centramos tanto en la efectividad, como en la seguridad y conveniencia de la administración según la valoración de los pacientes, los resultados son muy similares en ambos grupos al igual que con la satisfacción global (tabla 14). Estos resultados son difíciles de valorar ya que dependen en gran medida del estado del paciente en el momento de la entrevista que puede reflejar o no su estado habitual.

6.2 Dosis de acenocumarol y suplementación con vitamina K.

Al realizar nuestro ensayo clínico, la dosis de inicio de acenocumarol no fue una dosis fija, dependiendo del peso del paciente, por lo que los pacientes empezaron con 2, 3 y 4 mg/día. La suplementación con solución de vitamina K fue fijada en 100 µg/día, coincidiendo con varios estudios como el de Schurgers et al²⁶ y de Gebuis et al¹¹⁸ donde se concluyó que esta dosis obtenía mejor relación dosis-respuesta. También comparamos el tiempo hasta conseguir el primer INR en rango terapéutico (entre 2.0 y 3.0) dependiendo de si los pacientes empezaban con 2mg o 3 mg y con solución de vitamina K o placebo: encontramos una influencia muy relevante sobre los pacientes que empezaban con dosis de 2 mg y necesitaban más días que los que empezaban con una dosis 3 mg¹⁸⁵. Si además llevaban asociada la solución de vitamina K alcanzaban antes el INR terapéutico. No se han encontrado estudios previos en los que se pudiera evaluar esta influencia. Estos resultados podrían añadir un valor importante a nuestra práctica clínica habitual en la dosificación inicial del tratamiento anticoagulante haciendo prevalecer la dosis de 3 mg.

Previamente se han publicado tres estudios con características parecidas a nuestro ensayo, donde se muestra el efecto positivo de la suplementación con vitamina K en la estabilización de la anticoagulación. El primer ensayo fue llevado a cabo por Sconce et al¹¹⁷ quienes objetivaron que pacientes previamente inestables anticoagulados con warfarina mejoraban la desviación estándar del INR y aumentaba el porcentaje de tiempo en el que el INR se hallaba en rango terapéutico, pasando de un 15% a un 28% tras recibir 150 µg/día de vitamina K adicional.

Otro estudio realizado en este sentido fue el de Rombouts et al¹⁸⁶. Los autores aleatorizaron 200 pacientes previamente no anticoagulados a recibir 100 µg de vitamina K una vez al día frente a placebo en una proporción 1:1. Todos los pacientes de este estudio estuvieron tratados con

fenprocumón. Se mejoró el TRT en un 4% de los pacientes tratados con vitamina K, pasando de un 85,5% para el grupo placebo a un 89,5% para el grupo de vitamina K, un incremento porcentualmente inferior al del ensayo de Sconce¹¹⁷, pero excesivamente elevado a tenor de los estudios publicados.

Por último, el ensayo llevado a cabo por Gebuis et al¹¹⁸, que examinaron el efecto de suplementar con 3 dosis diarias diferentes de vitamina K (100 µg, 150 µg y 200 µg) frente a placebo, en 400 pacientes, obteniendo unos resultados que mejoraban la estabilidad del efecto anticoagulante en los pacientes con vitamina K, con un TRT que mejoró un 2,1%, 2,7% y 0,9%, respectivamente para 100 µg, 150 µg y 200 µg.

Los resultados de estos tres estudios han supuesto la base para la selección de la dosis de vitamina K en nuestro estudio 100 µg diarios.

Al comparar nuestro ensayo con los estudios anteriores podemos observar que existen algunas diferencias. Con respecto al estudio de Sconce et al¹¹⁷, los pacientes seleccionados para el estudio eran los que tenían un control inestable de la anticoagulación y se logró un aumento del TRT de un 13%. En cambio en nuestro estudio y en el estudio de Rombouts et al¹⁸⁶ los pacientes seleccionados son todos los que empezaron el tratamiento anticoagulante. El anticoagulante utilizado fue el fenprocumón en el estudio de Rombouts et al¹⁸⁶ con una vida media mayor que acenocumarol y warfarina, con lo que es complicado realizar una comparación con nuestro estudio. Con respecto al estudio de Gebuis et al¹¹⁸, el TRT se incrementó un 2,7%, clínicamente no relevante. Tanto en este último estudio como en el nuestro no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tiempo en rango terapéutico para pacientes con una dosis extra de 100 µg de vitamina K en comparación con placebo. Es importante destacar que en nuestro ensayo con la suplementación de vitamina K el paciente está el 54% del tiempo en rango terapéutico y los pacientes del grupo placebo el 51%, incrementándose el TRT un 3% más, lo que sugiere que la vitamina K podría actuar como estabilizador del efecto anticoagulante. Sería necesario realizar estudios con un mayor tamaño muestral que confirme esta posible relación y clarificar si el beneficio estaría limitado a pacientes con un control inestable de la anticoagulación o a cualquier sujeto que inicie tratamiento con acenocumarol.

La fase inicial hasta conseguir el INR en rango se ha identificado como el periodo más crítico e inestable, en el que las determinaciones fuera de rango terapéutico son más frecuentes, y los pacientes son más propensos a presentar complicaciones clínicas derivadas de la sobreanticoagulación o la infraanticoagulación^{187,188}. Por considerar este periodo tan importante, en nuestro ensayo se analizó si con la suplementación de vitamina K se alcanzaba antes el INR deseado, valorando además la dosis de ajuste necesaria para ello. Se observó una tendencia no significativa en los pacientes con vitamina K a alcanzar casi un día antes el INR terapéutico, encontrándose menos tiempo en riesgo de presentar efectos adversos. En cuanto a la dosis necesaria de acenocumarol, fue mayor en el grupo de pacientes con solución de vitamina K tanto para alcanzar el INR terapéutico como para mantenerse en él, al igual que se ha demostrado en estudios anteriores^{189,190}. En uno de ellos, Ford et al¹⁸⁹, se aportó a los pacientes un suplemento de vitamina K de 500 µg y se les siguió durante 9 semanas, observando un aumento de la dosis de warfarina necesaria para alcanzar y mantenerse en el INR deseado. En otro estudio, Earl et al¹⁹⁰, el suplemento de vitamina K fue entre 100-300 µg con alimentos, aumentando también los requerimientos de la dosis de warfarina.

6.3 Factores genéticos que influyen en la respuesta a los AVK

En cuanto a los polimorfismos genéticos se han descrito hasta 29 genes diferentes involucrados en el metabolismo de la vitamina K y de las cumarinas. No todos han mostrado ser determinantes a la hora de predecir la respuesta individual al tratamiento anticoagulante oral sobre todo con la warfarina. Otros fármacos como el acenocumarol (la cumarina más frecuentemente utilizada en España) ha sido menos estudiada en este sentido. Los genes que se estudiaron en este ensayo por su relevancia en la respuesta a la anticoagulación oral fueron *CYP2C9*, *VKROC1*, *APOE*, *ORM1-2*, *CALU* y *PROC* y haciendo referencia a la frecuencia de la distribución de los genotipos para los polimorfismos de estos genes (Tabla 13) fueron similares a los encontrados en otras poblaciones caucásicas¹⁸⁷, lo que hace que nuestros resultados sean exportables a estos grupos genéticamente similares.

- *CYP2C9*

Uno de los genes más estudiado es el *CYP2C9*, perteneciente al complejo P450 hepático, responsable del metabolismo oxidativo de las cumarinas. La forma nativa se denomina *CYP2C9*1* y está presente hasta en el 90 % de la población caucásica. Los haplotipos *2 (cambio de arginina a cisteína en el codon 144), presente en el 12% de la población, y el *3 (cambio de isoleucina a leucina en el codon 359), presente en el 8%, se asocian con un déficit en el metabolismo de la warfarina y también del acenocumarol. Desde un punto de vista clínico, las variantes alélicas de *CYP2C9* se han asociado con un incremento en la sensibilidad a la warfarina requiriendo unas dosis más bajas de este fármaco para los portadores de polimorfismos *CYP2C9*2* y *CYP2C9*3*^{191,192} y una mayor dificultad para alcanzar la estabilidad anticoagulante. La influencia de estos polimorfismos para el acenocumarol es menos conocida. Thijssen et al¹⁹³ en un estudio y Tassies et al¹⁹⁴ observaron que para los portadores de la variante alélica heterocigota *CYP2C9*3*, la dosis que necesitaban de acenocumarol para alcanzar el INR deseado era más baja que en los pacientes con el genotipo nativo. Para el polimorfismo *CYP2C9*2* no vieron un significado clínicamente relevante, al igual que Hermida et al¹⁹⁵ en su estudio donde se observó la influencia del polimorfismo *CYP2C9*3* en relación a la dosis de acenocumarol y la poca influencia ejercida por *CYP2C9*2*.

Con respecto a la dosis de acenocumarol necesaria para alcanzar el primer INR en rango, nuestros resultados corroboran los estudios anteriores donde la dosis de acenocumarol es menor para las variantes alélicas pero solo en el grupo de la vitamina K. En el grupo placebo ocurre de igual forma pero solo con la variante alélica *CYP2C9*2*. Aunque esta diferencia no fue significativa podríamos pensar en un papel influyente de la vitamina K en la fase de inicio de la anticoagulación. En cambio los resultados de las dosis necesarias para mantener el INR en rango terapéutico serían todas menores para los genotipos de las variantes *2 y *3 lo que está en consonancia con los estudios anteriores así como con los resultados de Cadamuro et al¹⁹⁶ en su estudio con acenocumarol. Se mantiene que los pacientes que más dosis necesitaron fueron los pacientes que llevaron la solución de vitamina K al igual que en otros estudios^{189,190}. Para alcanzar el INR deseado, las variantes alélicas en *CYP2C9* se asociaron previamente con un mayor tiempo necesario hasta alcanzar la

anticoagulación estable^{197,198,199,200} aunque no sin controversia^{153,201,202}. De acuerdo con nuestros resultados, los pacientes portadores de las variantes alélicas *CYP2C9*2* y *CYP2C9*3* necesitaron menos días para alcanzar el INR terapéutico mostrando una influencia relevante en pacientes con el genotipo CA en *CYP2C9*3* los cuales necesitaron menos días para alcanzar el INR terapéutico.

Otro de los resultados obtenidos con respecto a estos polimorfismos es el tiempo que permanecen los pacientes con un INR en rango terapéutico. En varios estudios con warfarina se ha demostrado la influencia de *CYP2C9* y *VKORC1* sobre el TRT^{203,204}. Sin embargo para nuestros pacientes el TRT no fue diferente en función de los polimorfismos genéticos del gen *CYP2C9* como también han descrito anteriormente otros autores^{158,201,205}.

El peso del paciente en nuestro estudio fue determinante a la hora de elegir la dosis de inicio de acenocumarol. Dependiendo de éste, nuestros pacientes empezaron la anticoagulación con 2 o 3 mg de acenocumarol. Cuando relacionamos la dosis inicial con los polimorfismos observamos que únicamente el polimorfismo *CYP2C9*3* tuvo influencia sobre los mg de acenocumarol que debían ser utilizados al inicio para alcanzar un INR terapéutico.

- *VKORC1*

Otro de los genes implicados en la sensibilidad a los AVK es el *VKORC1*, que codifica a la enzima vitamina K epóxido reductasa, responsable del reciclaje de la vitamina K. La mayoría de los estudios han analizado 5 variantes genéticas (1639C>T, 1173C>T, 1542G>C, 2255T>C y 3730G>A). Estas variantes determinan 3 haplotipos, en el que el denominado CC se considera la forma nativa, con una sensibilidad disminuida a la warfarina. El genotipo TT, el menos frecuente presenta una alta sensibilidad a la warfarina, mientras que el CT, el más frecuente, presenta una sensibilidad intermedia¹⁴⁴.

Estos polimorfismos pueden contribuir a explicar la alta variabilidad interindividual en la dosis requerida por estos anticoagulantes orales. Según Bodin et al¹⁴⁵ el 37% de la variabilidad en la respuesta al acenocumarol puede ser atribuible a *VKORC1*. En el estudio de Ferder¹⁵² donde se cuantificó la capacidad predictiva de los genotipos de *CYP2C9* y *VKORC1*, se argumentó que el

beneficio de conocer los genotipos era sobre todo antes de iniciar la anticoagulación con el fin de mejorar la relación dosis-respuesta y evitar las complicaciones como hemorragias o una anticoagulación insuficiente.

En el estudio llevado a cabo por Jiménez-Varo et al¹⁵⁸ con una muestra de 128 pacientes diagnosticados de FA o tromboembolismo venoso y en tratamiento con acenocumarol durante 7 meses se evaluó la influencia de varios polimorfismos entre ellos los del gen *VKORC1*. Los autores observaron la influencia que tenía el alelo T con un tiempo fuera de rango terapéutico significativamente mayor. También esto se confirmó para el genotipo TT-*VKORC1* en otro estudio realizado por Verhoef et al¹⁸⁸ donde se analizó el efecto de *VKORC1* fuera del rango terapéutico durante 18 meses de tratamiento con acenocumarol separados en varios periodos, confirmándose que TT-*VKORC1* se mantuvo fuera de rango terapéutico durante los primeros 6 meses.

El efecto de este genotipo TT-*VKORC1* sobre el TRT tras el primer INR en nuestros pacientes (solo presente en el grupo de la solución placebo,) nos confirma que es el que menos tiempo en rango terapéutico consigue frente a los otros genotipos de este gen, es decir se observa una tendencia entre el genotipo TT-*VKORC1* y menor tiempo en rango terapéutico, indicando una mayor inestabilidad, en concordancia con los estudios anteriormente citados. Sin embargo, otros estudios no han confirmado esta asociación^{149,201,206}.

El polimorfismo de la enzima *VKORC1* también influye en la dosis necesaria de acenocumarol y warfarina para mantener estable el INR. D'Andrea et al²⁰⁷ hallaron una reducción del 25,3% y del 45,3% en la dosis de warfarina para los genotipos CT y TT, respectivamente. Esta reducción de dosis fue parecida (27,1% y 47,1%) en el estudio de Calsquist et al²⁰⁸. También en el estudio de Bodin et al¹⁴⁵ los pacientes portadores del alelo T requirieron una dosis menor comparado con los portadores del alelo C. Los portadores homocigotos TT necesitaron menos dosis aún que los heterocigotos. En nuestros resultados los pacientes portadores del genotipo CC en cualquiera de los grupos necesitaron mayores dosis de acenocumarol que los portadores del alelo T para llegar al INR terapéutico, similar a lo comentado en los estudios anteriores. Los portadores del genotipo TT son los que menos cantidad de acenocumarol necesitaron. Esto también sucede cuando se muestran los resultados de los mg necesarios para mantener el INR. La dosis necesaria para un determinado genotipo es la misma tanto si el paciente recibía suplementos de vitamina K como placebo.

Nuestros datos sugieren que los pacientes con un genotipo TT-*VKORC1* necesitan menos mg de acenocumarol semanales tanto para alcanzar el INR como para mantenerse en él.

- *ApoE*

Valoramos también la influencia de los polimorfismos del gen *ApoE* en nuestro estudio. La forma en que se presenta la vitamina K tanto en la dieta como circulando en nuestro organismo es la vitamina K1 (filoquinona). En el plasma esta vitamina se une a los quilomicrones y a los remanentes de quilomicrones²⁰⁹. La absorción de estas lipoproteínas ricas en vitamina K por el hígado y otros tejidos está mediado por la apolipoproteína E.

ApoE es una proteína polimórfica definida por 3 alelos (E2, E3, E4) definidos por dos SNP (rs429358 y rs7412)²¹⁰. Estos alelos difieren en uno o dos aminoácidos de las posiciones 112 y 158 de la proteína. El alelo E2 se caracteriza por el aminoácido cisteína en las posiciones 112 y 158 (cys112cys158), E3 se caracteriza por una cisteína en 112 y una arginina en 158 (cys112arg158) y E4 por dos argininas en las posiciones 112 y 158 (arg112arg158). Este último alelo es más común en la población afroamericana que en la caucásica y según el estudio de Kimmel et al¹⁶⁰ estos pacientes afroamericanos portadores del alelo E4 necesitan una dosis más alta de warfarina para mantener el INR. Otros estudios determinaron que los pacientes caucásicos con el alelo E4 necesitan menor dosis de anticoagulante cumarínico^{158,159}. Y con respecto a los genotipos, los pacientes con el genotipo E2/E2 presentan un aclaramiento de los remanentes de quilomicrones más lento que los E3/E3 y que los E4/E4. Los aclaramientos de los individuos con genotipos heterocigóticos (E2/E3, E3/E4 y E2/E4) fueron catalogados en una zona intermedia con respecto a sus genotipos homocigotos. Todo esto nos hace pensar en que los niveles de vitamina K en plasma están fuertemente influenciados por el genotipo de *ApoE*. Esta asociación eleva la posibilidad de que la sensibilidad a los anticoagulantes cumarínicos también se determine por el genotipo de *ApoE*. Por esta razón, diversos autores han investigado el efecto de los genotipos de *ApoE* sobre la dosis de mantenimiento de acenocumarol para conseguir un INR estable^{158,159}.

En el estudio de Visser et al¹⁵⁹ los pacientes tratados con acenocumarol, y con genotipos E2/E2, E3/E4, E2/E4 o E4/E4, presentaron un INR más elevado y por lo tanto mayor inestabilidad en la fase de mantenimiento que los pacientes portadores del genotipo E3/E3 (considerado genotipo de referencia). También en este mismo estudio se valoró la dosis de acenocumarol necesaria para mantener el INR en rango terapéutico según el genotipo de *ApoE* y se determinó que tanto los pacientes homocigotos como heterocigotos para el alelo E4 requieren una menor dosis de acenocumarol para alcanzar el mismo nivel de coagulación que los pacientes con el genotipo E3/E3 mientras que los pacientes E2/E2 necesitan una dosis aún más alta. En el estudio de Sconce et al²¹¹ se demostró que los pacientes con el alelo E4 necesitaban menos dosis de warfarina. El estudio de Kimmel et al¹⁶⁰ está en contraposición a los anteriores, pues la dosis de warfarina fue mayor para pacientes con alelo E4, aunque habría que reseñar que es población afroamericana y no caucásica.

En nuestro estudio tenemos representados 4 genotipos diferentes de *ApoE*: E3/E3, E2/E3, E3/E4 y E2/E4. Los pacientes con alelo E2 necesitaron más dosis de acenocumarol tanto para alcanzar el INR terapéutico como para mantenerse en rango, frente a los pacientes homocigotos para el alelo E3. Aunque no se observó una significación este resultado podría apoyar los estudios anteriores. Para los pacientes con alelo E4, las dosis de acenocumarol fueron muy dispares, superiores a las dosis necesarias para los portadores del alelo E3. Con respecto al genotipo de referencia E3/E3, los pacientes del grupo de vitamina K consiguieron alcanzar en menos días el INR terapéutico y estuvieron más porcentaje de tiempo en él. De nuestros resultados destacamos que de entre todos los genotipos el escaso tiempo que están en rango terapéutico los pacientes de nuestro estudio portadores del genotipo E2/E4.

El uso de algoritmos farmacogenéticos en la mayoría de estudios²¹⁴ pretende predecir la respuesta al acenocumarol destacando como importantes la valoración tanto del tiempo en rango terapéutico como la dosis de acenocumarol necesaria para alcanzar y mantener el INR en rango terapéutico. Los polimorfismos *CY2C9*2*, *CY2C9*3*, *VKORC1* y *ApoE*, son los más relevantes, pero además hay otros polimorfismos genéticos que, aunque menos relevantes, también pueden tener su influencia a la hora de predecir la respuesta a la anticoagulación oral con acenocumarol como la *Calumenina*, *Proteína C* y *ORM1-2*.

- *CALUMENINA*

Uno de estos polimorfismos es el del gen de la *Calumenina*. Se trata de una enzima que se une a la vitamina K epoxido reductasa e inhibe el efecto de la cumarina, al inhibir la gamma-carboxilación dependiente de la vitamina K. Muy pocos estudios han analizado el papel de la calumenina en la respuesta farmacológica a los VKA. En el estudio de Gonzalez-Conejero¹⁴³ con población española (murciana) solo se identificó a un paciente homocigoto TT. Éste necesitó menos dosis de acenocumarol en periodo estable de INR, aunque según este estudio no se halló relación entre este polimorfismo y el efecto anticoagulante. En cambio en el estudio de Vecsler et al²¹³, el paciente homocigoto TT necesitó más dosis de warfarina. En referencia a nuestro estudio, no podemos valorar la necesidad de dosis de los pacientes con el genotipo TT al no tener ningún paciente. En cambio los pacientes con el alelo T, requirieron menos dosis tanto para llegar al primer INR en rango terapéutico como para mantenerse en él, que los pacientes homocigotos para el alelo C, sin diferencias tanto para el grupo de solución de vitamina K como de placebo. Además, la dosis de acenocumarol necesaria fue más alta en el grupo de la vitamina K que en el grupo placebo, tanto para llegar al primer INR como para mantenerse en él. No hay ningún estudio que relacione este polimorfismo del gen de *Calumenina* con el tiempo en rango terapéutico. En nuestro estudio se valoró esta cuestión observándose que los pacientes que más tiempo estaban en rango terapéutico, y que por lo tanto menos tiempo estaban expuestos a cualquier evento adverso, eran los pacientes heterocigotos para el alelo T y con solución de vitamina K.

- *PROTEÍNA C*

El gen de la Proteína C (*PROC*) fue otro de los polimorfismos estudiados. La *PROC* es dependiente de la vitamina K y tiene como característica propia que funciona como un anticoagulante natural. Wadelius et al²¹⁴ comprobaron que tras la administración de warfarina, la proteína C se reducía rápidamente y esto podría contribuir a la pobre eficacia antitrombótica durante el primer día de terapia anticoagulante. En otro estudio llevado a cabo por el mismo autor¹⁵⁵ con 201 pacientes y 29

genes posibles implicados en el metabolismo de la warfarina, los SNPs del gen *PROC* incluidos en el análisis fueron 4, uno de los cuales fue analizado en nuestro estudio rs2069919 (cambio de guanina por arginina en el intron 3). Los haplotipos de *PROC* en el estudio anteriormente citado fueron significativamente asociados con la dosis, pero rs2069919 no lo fue, por lo que no se siguió analizando en el estudio. La decisión de incluir este gen en nuestro estudio a pesar de la baja frecuencia de las variantes encontradas fue argumentada por el papel fundamental que desempeña esta proteína. Aunque no se han encontrado estudios donde se valoren los genotipos del rs2069919, decidimos evaluar el posible papel de este polimorfismo. No observamos diferencias estadísticamente significativas entre los genotipos pero si se observó una cierta tendencia en aquellos pacientes heterocigotos para G, tratados con vitamina K, que necesitaron más días hasta alcanzar el primer INR. En cambio esta tendencia en sentido contrario se observó para el genotipo A/A y en el grupo placebo donde los días para alcanzar este INR fueron muchos menos (tabla 21). En cuanto a la dosis necesaria para mantener el INR terapéutico nuestros resultados mostraron una asociación entre los pacientes portadores de genotipo A/A pertenecientes al grupo de vitamina K y una menor necesidad de mg de acenocumarol en comparación con los pacientes con genotipo GG (tabla 27). De acuerdo con nuestros resultados los portadores del genotipo AG y pertenecientes al grupo placebo muestran una tendencia a la reducción de necesidad de dosis de acenocumarol para alcanzar el INR en rango (tabla 25). Dentro de este polimorfismo destaca el genotipo A/A y grupo placebo, presentando un menor tiempo para alcanzar el INR terapéutico pero también menos tiempo en rango y más dosis de acenocumarol tanto para alcanzar el INR como para mantenerse en él.

- *ORM1-2*

Otra proteína que podría tener influencia con el requisito de dosis de cumarina es la α -1-glicoproteína ácida u *ORM*¹⁵⁵ por ser el principal transporte de esta en el plasma desde el tubo digestivo hasta el hígado. *ORM* está codificado por dos genes *ORM-1* y *ORM-2* estrechamente vinculados con el cromosoma 9. En la mayoría de poblaciones *ORM-2* es considerada monomórfica (baja frecuencia polimórfica), mientras que *ORM-1* es altamente polimórfica²¹⁵. *ORM-1* y *ORM-2* se

asociaron con la dosis de warfarina basándose en el análisis de regresión múltiple de Wadelius et al¹⁵⁵ aunque el resultado no fue estadísticamente significativo y el polimorfismo no siguió siendo estudiado.

Según los trabajos de Nakagara et al²¹⁶ y de Hazai et al²¹⁷ se han encontrado enantiómeros de warfarina para unirse de manera diferente a las variantes genéticas de ORM, aunque la significación clínica y los requisitos de warfarina en cuanto a la dosis no han sido aún dilucidados.

En un estudio con 318 pacientes que estaban recibiendo warfarina, en una población china²¹⁸, se mostró que entre sus genotipos no se encontraban los de los polimorfismos ORM1 ni ORM2. En nuestra población encontramos que para los genotipos de ORM-1 y ORM-2 tanto para llegar al primer INR como para mantenerse en rango terapéutico, el porcentaje de tiempo en rango terapéutico, así como lo días en alcanzar el INR son muy similares entre los dos polimorfismos, sin diferencias estadísticamente significativas.

6.4 Reacciones adversas

Los anticoagulantes orales y en concreto el acenocumarol, no están exentos de complicaciones ni de reacciones adversas. La mayoría de resultados negativos asociados a la medicación observados en nuestro estudio fueron de seguridad y en dos casos supuso la suspensión del tratamiento. Las hemorragias mayores (consideradas como la reacción adversa más importante en el tratamiento con AVK) se producen habitualmente durante las primeras semanas de tratamiento, cuando los pacientes no han alcanzado aún la dosis estable y sus controles de INR se encuentran habitualmente fuera de rango terapéutico²¹⁹. Aunque hubo un periodo de días donde los pacientes no estuvieron en rango terapéutico, no observaron complicaciones hemorrágicas mayores. No se registró ningún episodio de hemorragia ni de complicación tromboembólica durante el periodo de estudio.

Debido a las características tan particulares de las cumarinas y en nuestro caso del acenocumarol, su gran variabilidad individual así como las interacciones con diferentes principios activos y alimentos sería necesario un seguimiento más exhaustivo y durante más tiempo de la terapia anticoagulante para poder evaluar los beneficios del SFT en los pacientes con terapias crónicas, como es nuestro caso, y evitando al máximo las complicaciones y reacciones adversas.

6.5 Limitaciones del estudio

Entre las limitaciones de nuestro estudio es importante mencionar la falta de potencia estadística para cualquiera de los valores obtenidos indudablemente relacionado con el tamaño muestral que fue menor de lo esperado, lo que hizo aún más difícil analizar la relación entre polimorfismos y el efecto de la adición de vitamina K sobre el INR.

La inclusión al mercado de los nuevos anticoagulantes orales (dabigatrán, apixabán, rivaroxaban) en el momento del estudio mermó el reclutamiento de pacientes y aunque estos fármacos son una alternativa a los AVK sobre todo debido a su amplio margen terapéutico, dosis fijas, menos interacciones con el citocromo CYP2C9, no han desplazado a los AVK que permanecen como anticoagulantes de primera elección en muchos países.

Hubo también otras dos limitaciones: la primera fue el traslado del Hospital Santa M^a del Rosell al nuevo Hospital General Universitario Santa Lucia, por lo que la AEMPS por medio de la Consejería de Sanidad de la Región de Murcia tuvo que certificar, con unos meses de retraso, la nueva sala de farmacotecnia para la realización de la solución de vitamina K del ensayo clínico. Y la segunda limitación fue que al estar el estudio financiado por un proyecto de investigación tenía un tiempo limitado para su realización, por lo cual se solicitaron y concedieron dos prórrogas de un año no siendo suficientes para alcanzar el número de pacientes requeridos.

Los resultados de nuestro estudio deberían ser confirmados con otros estudios que incluyesen más pacientes para verificar tanto el papel de la vitamina K así como la influencia de los diferentes polimorfismos en la estabilidad de la anticoagulación con acenocumarol, con el fin de mejorar la eficacia y seguridad en el tratamiento con este fármaco en concreto, que es el más utilizado en España y poco estudiado en comparación con la warfarina.

6.6 Implicaciones en la práctica clínica

Podemos concluir de este ensayo para nuestra práctica clínica que es importante tener en cuenta a la hora de empezar tratamiento con acenocumarol tanto las características del paciente como su clínica y medicación concomitante evitando al máximo cualquier tipo de interacción que pudiera desestabilizar el TRT y hacer un SFT para ser lo más eficaz en la consecución de una anticoagulación estable. Sugerimos que la adición de vitamina K a los pacientes que empiezan con acenocumarol,

les podría facilitar la estabilización del TRT y alcanzar antes el INR terapéutico (2.0-3.0) junto con una dosis preferiblemente de inicio de 3 mg.

En cuanto a los polimorfismos valorados en este ensayo no aportan nada definitivo. Sería necesario realizar otros estudios con una amplia gama de pacientes para aportar más luz sobre una medicina precisa y personalizada en pacientes en tratamiento con acenocumarol.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. La vitamina K actúa como estabilizador del efecto anticoagulante cuando se ha alcanzado un INR en rango terapéutico (2.0-3.0).
2. En cuanto a la dosis de acenocumarol tanto para conseguir como para mantenerse en INR en rango terapéutico, los pacientes con aporte de vitamina K necesitan más dosis (mg) de acenocumarol.
3. Los pacientes con dosis inicial de al menos 3mg de acenocumarol y vitamina K alcanzan antes el INR terapéutico.
4. El genotipo CA del polimorfismo rs107910 *CYP2C9**3 se puede relacionar con un menor número de días en conseguir un INR entre 2.0-3.0.
5. No se observó asociación entre el los diferentes polimorfismos estudiados y el TRT.
6. En cuanto al polimorfismo rs2069919 en *PROC* el genotipo AA se asocia con menos mg de acenocumarol semanal necesarios para mantener el INR en rango. El genotipo AG parece tener una tendencia también a necesitar menos mg de acenocumarol semanal al inicio del tratamiento.
7. La asociación de vitamina K, inicio de tratamiento con 3mg de acenocumarol, genotipo AA del polimorfismo rs107910 *CYP2C9**3 y haplotipo E3/E3 de ApoE, se relacionan con la necesidad de más mg de acenocumarol al inicio del tratamiento que los pacientes con las mismas características y que empiezan con 2 mg.
8. El SFT es importante para tratamientos con acenocumarol y una mejora en el manejo clínico del paciente.

REFERENCIAS

8. REFERENCIAS

1. Quick A. Hemorrhagic diseases and thrombosis. Philadelphia. Lea & Febiger.1966: 15-33.
2. Douglas S. Coagulation History, Oxford 1951- 53. Br J Hematol. 1999; 107: 22-32.
3. Izaguirre-Avila R. Centenario de la doctrina de la coagulación sanguínea. Archivos de cardiología de México .2005; 75 Suppl 3: S118-12929.
4. McLean J. The thromboplastic action of cephalin. Am J Physiol. 1916; 41:250-257.
5. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. Thromb Haemost. 2001; 85: 958-65.
6. Hoffman M. Remodeling the blood coagulation cascade. J Thromb Thrombolysis. 2003; 16: 17-20.
7. Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarina. Br J Haematol. 2008; 141: 757-63.
8. Mueller RL, Scheidt S. History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development and directions for the future. Circulation. 1994; 89: 432-49.
9. Florez J, Sedano MC. Farmacología de la hemostasia, la coagulación y la fibrinólisis. En: Florez J. Farmacología humana. 3 ed. Barcelona: Masson; 1997 p. 787-814.
10. Lopez de Lucas B, Murgadella Sancho A, Padulles Zamora A, Serrano Arjona O, Roca Massa M, March Pujol M. Acenocumarol. Estudio de sus interacciones en pacientes hospitalizados. Offarm. 2006; 25: 91.
11. Hirst J. Resumen de las guías del American Collage of Chest Physicians en Terapia Antitrombótica. Barcelona: Medical Trends SL; 2012.
12. Sintrom® Ficha técnica. Disponible en: www.aemps.gob.es (CIMA). (Ultimo acceso marzo 2015)
13. Fondevila CG, Grosso SH, Santarelli MT, Pinto MD .Reversal of excessive oral anticoagulation with a low oral dose of vitamin K1 compared with acenocoumarine discontinuation. A prospective, randomized, open study. Blood Coagul Fibrinolysis. 2001; 12: 9-12.
14. Ageno W, Crowther M, Steidl L, et al. Low dose oral vitamin K to reverse acenocoumarol-induced coagulopathy: a randomized controlled trial. Thromb Haemost. 2002; 88: 48- 51.
15. Ansell J, Hirst J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G; American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). Chest. 2008; 33 (6 Suppl): e160S-198S.
16. Dezee KJ, Shimeall WT, Douglas KM, Shumway NM, O'malley PG. Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin K): a meta-analysis. Arch Intern Med. 2006; 1664: 391-97.
17. Lubetsky A, Yonath H, Olchovsky D, Loebstein R, Halkin H, Ezra D. Comparison of oral vs intravenous phytonadione (vitamin K1) in patients with excessive anticoagulation: a prospective randomized controlled study. Arch Intern Med. 2003; 16320: 2469-2473.

18. James AH. Venous thromboembolism in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29: 326-31.
19. Blickstein D, Blickstein I. The risk of fetal loss associated with warfarin anticoagulation. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002; 78: 221-5.
20. César JM, García-Avello A, Navarro JL, Herráez MV. Aging and oral anticoagulant therapy using acenocumarol. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2004; 15: 673-6.
21. Vázquez E, Martín MJ, Martín A, Fajardo A, Lozano C, Guzmán M, et al. Cambios en el perfil clínico de los pacientes anticoagulados durante la década de los noventa. *Rev Esp Cardiol.* 2002; 55: 55-60.
22. Fontcuberta J, Tamargo J. Terapia anticoagulante oral (TAO). Manual de interacciones farmacológicas. Scientific Communication Management, S.L; 2003.
23. Van Walrave C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. *Chest* 2006; 129: 1155-66.
24. Veeger NJ, Piersma-Wichers M, Hillege HL, Crijns HJ, van der Meer J. Early detection of patients with a poor response to vitamin K antagonists: the clinical impact of individual time within target range in patients with heart disease. *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 1625-27.
25. Couris R, Tataronis G, Booth S, Gerard E, Blumberg J, Dwyer J. Development of a self-assessment instrument to determine daily intake and variability of dietary vitamin K. *J Am Coll Nutr.* 2000; 19: 801-806.
26. Schurgers L, Shearer M, Hamulyák K, Stöcklin E, Vermeer C. Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationships in healthy subjects. *Blood.* 2004; 104: 2682-89.
27. Khan T, Wynne H, Wood P, Torrance A, Hankey C, Avery P. Dietary vitamin K influences intra-individual variability in anticoagulant response to warfarin. *Br J Haematol.* 2004; 124: 348-54.
28. Franco V, Polanczyk CA, Clausell N, Rohde LE. Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols. *Am J Med.* 2004; 116: 651-6.
29. National Institutes of Health [sede web]. Bethesda, Maryland, USA. Carol Torgan; 2012 [acceso 12 enero 2015]. Warfarina (Coumadin) y Vitamina K. [3 páginas]. Disponible en: http://www.cc.nih.gov/cc/patient_education/drug_nutrient/coumadin1sp.pdf
30. Lubetsky A, Dekel-Stern E, Chetrit A, Lubin F, Halkin H. Vitamin K intake and sensitivity to warfarin in patients consuming regular diets. *Thromb Haemost.* 1999; 81: 396-399.
31. Sorano GG, Biondi G, Conti M, Mameli G, Licheri D, Maronqiu F. Controlled vitamin K content diet for improving the management of poorly controlled anticoagulated patients: a clinical practice proposal. *Haemostasis.* 1993; 23: 77-82.
32. Casner PR, Sandoval E. Increased sensitivity to warfarin in elderly hispanics. *J Clin Pharmacol.* 2002; 42: 145-50.

33. Andrew M, Marzinotto V, Broker LA, Adams M, Ginsberg J, Freedom R, et al. Oral anticoagulation therapy in pediatric patients: a prospective study. *Thromb Haemost.* 1994; 71: 265-69.
34. Forfar JC. Prediction of hemorrhage during long-term oral coumarin anticoagulation by excessive prothrombin ratio. *Am Heart J.* 1982; 103: 445-6.
35. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 239-45.
36. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, McDonnell MB, Henikoff JG, White RH; The National Consortium of Anticoagulation Clinics. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. *Ann Intern Med.* 1996; 124: 970-79.
37. The Stroken Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 1996; 156: 409-416.
38. Fang MC, Go AS, Hylek EM, Chang Y, Henault LE, Jensvold NG, et al. Age and the risk of warfarin-associated hemorrhage: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation study. *J Am Geriatr Soc.* 2006; 54: 1231-36.
39. Canneigietter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandenbroucke JP, Briet E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical Heart valves. *N Engl J Med.* 1995; 333: 11-17.
40. Sellers EM, Holloway MR. Drug kinetics and alcohol ingestion. *Clin Pharmacokinet.* 1978; 3: 440-452.
41. Hawk TL, Havrda DE. Effect of stress on international normalized ratio during warfarin therapy. *Ann Pharmacother.* 2002; 36: 617-620.
42. Manotti C, Quintavalla R, Pattacini C, Pini M. Seasonal variation of anticoagulant effect. *Thromb Haemost.* 1994; 71: 802-803.
43. German K, Kumar U, Blackford HN. Garlic and the risk of TURP bleeding. *Br J Urol.* 1995; 76: 518.
44. Matthews MK. Association of Gingo biloba with intracranial hemorrhage. *Neurology.* 1998; 50: 1933.
45. Janetzky K, Morreale AP. Probable interactions between warfarin and ginseng. *Am J Health Syst Pharm.* 1997; 54: 692-693.
46. Booth SI, Sadowski JA, Pennington JAT. Phylloquinone (vitamin K1) content of foods in the Us Food and Drug Administration's total diet study. *J Agric Food Chem.* 1995; 43: 1574-79.
47. Yue QY, Bergquist C, Gerden B. Safety of St. John's wort. *Lancet.* 2000; 34: 1478-82.
48. Roby CA, Anderson GD, Cantor E, Dryer DA, Burstein AH. St. John's wort: effect on CYP3A4 activity. *Clin Pharmacol Ther.* 2000; 67: 451-57.
49. Kudo T. Warfarin antagonism of natto and increase in serum vitamin K by intake of natto. *Artery.* 1990; 17: 189-201.

50. Marin-Suarez A. Interacciones de eficacia clínica con acenocumarol y otros derivados cumarínicos. *Aten Farm.* 1999; 1: 550-61.
51. Harder S. Clinically important drug interactions with anticoagulant. An update. *Clin Pharmacokinetic.* 1996; 30: 416-44.
52. Freedman MD, Olatidoye AG. Clinically significant drugs interactions with the oral anticoagulants. *Drug Saf.* 1994; 10: 381-94.
53. Stockley IH. *Interacciones farmacológicas*, 1ª ed. Barcelona. Pharma Ediciones, S.L. 2004.
54. Penning van Beest FJ, van Meegen E, Rosendaal FR, Stricker BH. Drug interactions as a cause of overanticoagulation on phenprocoumon or acenocoumarol predominantly concern antibacterial drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 69: 451-7.
55. Fernandez MA. Acenocumarol and 6-mercaptopurine: an important drug interaction (letter). *Haematologica.* 1999; 84: 664-7.
56. Puente Garcia M. Potenciación de efecto anticoagulante del acenocumarol por cefonicid (carta). *Rev Clin Esp.* 1999; 199: 74-5.
57. Patterson LE et al Acenocumarol (Drug Evaluations). In: Klasko RK, editor. *Drugdex® System.* Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Edition expire [9/2016]).
58. De Tomas ME et al. Probable interacción farmacológica entre fosinopril y acenocumarol (carta). *Med Clin (Barc).* 1997; 108: 757.
59. Visser LE, Penning-van Beest F, Kasbergen H, De Semet P, Vulto A, Hoffman A, et al. Overanticoagulation associated with combined use of antifungal agents and coumarin anticoagulants. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 71: 496-502.
60. Ortin M, Olalla JI, Muruzabal MJ, Galo F, Gutierrez MA. Miconazole oral gel enhances acenocoumarol anticoagulant activity: a report of three cases. *Ann Pharmacother.* 1999; 33: 175-7.
61. Martinez Penella M, Orviz MT, Guerrero FL, Montesinos S, Salinas E, Rausell V. Valoración de la intervención farmacéutica en la prevención de interacciones entre medicamentos. *Aten Farm.* 2000; 2: 496-502.
62. Van Den Bemt PM, Geven LM, Kuitert NA, Risselada Brouwers. The potencial interaction between oral anticoagulants and acetaminophen in every day practice. *Pharm Word Sci.* 2002; 24: 201-4.
63. Bécares Martínez FJ. Interacción secuencial de doxiciclina y rifampicina con acenocumarol en un paciente con brucelosis aguda. *Farm Hosp.* 1998; 22: 158-60.
64. Grau E, Perella L, Pastor E. Simvastatin – oral anticoagulant interaction. *Lancet.* 1996; 347: 405-6.
65. Risque hémorragique par interaction entre tramadol et anticoagulants oraux. *Rev Prescr.* 2001; 21: 757.
66. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. *Eur Heart J.* 2010; 31: 2369-429.

67. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001; 285: 2370-5.
68. Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. Estudio PREV-ICTUS. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60: 616-24.
69. Navarro JL, Cesar JM, Fernandez MA, Foncuberta J, Reverte JC, Gold-Freixa J. Morbilidad y mortalidad en pacientes con tratamiento anticoagulante oral. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60: 1226-32.
70. Savelieva I, Bajpai A, Camm AJ. Stroke in atrial fibrillation: update on pathophysiology, new antithrombotic therapies, and evolution of procedures and devices. *Ann Med*. 2007; 39: 371-91.
71. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2010; 31: 967-75.
72. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1019-26.
73. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 857-67.
74. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2006; 119: 448 e1-e19.
75. Knecht S, Oelschläger C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, et al. Atrial fibrillation in stroke free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J*. 2008; 29: 2125-2132.
76. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2005; 26: 2422-34.
77. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2007; 28: 2803-17.
78. Frost L, Engholm G, Johnsen S, et al. Incident stroke after discharge from the hospital with a diagnosis of atrial fibrillation. *Am J Med*. 2000; 108: 36.
79. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004; 110: 1042-6.
80. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001; 285: 2864-70.

81. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 1994; 154: 1449.
82. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *JAMA.* 1998; 279: 1273.
83. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation; Camm AJ, Lip G, De Caterina R, Savelieva I, Atan D, Hohnlosu S et al. *Eur Heart J.* 2012; 33: 2719-47.
84. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010; 137: 263.
85. Van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL, Lane DA, Lip GYH. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost.* 2011; 9: 39.
86. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American heart association/American Stroke. 2011; 42: 227-76.
87. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Diciembre 2013. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>
88. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 857-67.
89. Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, Ogawa S, Maruyama Y, Yokota Y, Fukuyama T, Doi Y, Mochizuki S, Izumi T, Takekoshi N, Yoshida K, Hiramori K, Origasa H, Uchiyama S, Matsumoto M, Yamaguchi T, Hori M. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. 2006; 37: 447-51.
90. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet.* 1989; 1: 175-9.
91. Gulløv AL, Koefoed BG, Petersen P. Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK 2 study. *Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation.* *Arch Intern Med.* 1999; 159: 1322-8
92. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet.* 1993; 342: 2945.

93. Hellemons BS, Langenberg M, Lodder J, Vermeer F, Schouten HJ, Lemmens TG, van Ree JW, Knottnerus JA. Primary prevention of arterial thromboembolism in nonrheumatic atrial fibrillation: the PATAF trial study design. *Control Clin Trials*. 1999; 20: 386-93.
94. Kalyanam Shivkumar, Syed M Jafri Mihai Gheorghide. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: A review of randomized trials with special reference to the stroke prevention in atrial fibrillation II (SPAF II) trial. *Clinical Trials Review*. 1996; 38; 337-42.
95. Adjusted-dose warfarina versus low-intensity, fixed-dose warfarina plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomized clinical trial. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *The Lancet*. 1996; 348: 633-38.
96. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2006; 367: 1903-12.
97. Shi W, Krilis SA, Chong BH, Gordon S, Chesterman C.N. Prevalence of lupus anticoagulant in a healthy population: Lack of correlation with anticardiolipin antibodies. *Aust N Z J Med*. 1990; 20: 231.
98. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J.Autoimmun*. 2000; 15: 145- 51.
99. Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant. *BMJ*. 1983; 287: 1088-9.
100. Soltesz P, Veres K, Lakos G, Kiss E, Muszbek L, Szegedi G. Evaluation of clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: A retrospective study of 637 patients. *Lupus*. 2003; 12: 302.
101. Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: Clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med*. 1992; 117: 303.
102. Greaves M, Cohen H, Machin SJ, Mackie I. Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 2000; 109: 704-15.
103. Meroni PL, Moia M, Derksen RH, et al. Venous thromboembolism in the antiphospholipid syndrome: Management guidelines for secondary profilaxis. *Lupus*. 2003; 12: 504.
104. Guijarro R, Montes J, San Roman C. Epidemiología hospitalaria de la enfermedad tromboembólica venosa en España. *Med Clin* 2008; 131: 2-9
105. Geerts WH, Pineo GF, Heitz JA. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2004; 338S-400S.
106. Lawrence, P.F., and Goodman, GR. Thrombolytic Therapy. *Surg. Clin of N. A*. 1992; 72: 899-918.
107. Navarro JL, Cesar JM, Fernandez MA, Fontcuberta J, Reverte JC, Gol-Freixae J. Morbidity and mortality in patients treated with oral anticoagulants. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 60: 1226-32.

108. Stassano P, Tommaso L, Monaco M, Iorio F, Pepino P, Spampinato N, et al. Aortic valve replacement. A prospective randomized evaluation of mechanical versus biological valves in patients ages 55 to 70 years. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: 1862-68
109. Baudet EM, Oca CC, Roques XF, Laborde MH, Hafez AS, Collot MA, et al. A 5 1/2 year experience with the St. Jude Medical cardiac valve prosthesis. Early and late results of 737 valve replacements in 671 patients *Thorac Cardiovasc Surg.* 1985; 90: 137-44.
110. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A. Antithrombotic therapy in Valvular Heart Disease- Native and Prosthetic. The Seventh ACCO Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest.* 2004; 126: 457S-82S.
111. Legaz J, Valpuesta MP, Sendez-Lanuza M. Anticoagulación oral. Coordinación en el control y seguimiento del paciente. Servicio Andaluz de Salud; 2005.
112. Horton JD, Bushwick BM. Warfarin therapy: evolving strategies in anticoagulation. *Am Fam Physician.* 1999; 1-24.
113. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1993; 69: 236-9.
114. Brigden ML. Oral anticoagulant therapy: practical aspects of management. *Postgrad Med.* 1996; 99: 81-102.
115. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, Bussey H, Anderson D, Poller L et al. Managing oral anticoagulant therapy. *CHEST.* 2001; 119: 22S-38S.
116. Ripollés de Ramón J, Gómez Font R, Muñoz-Corcuera M, Bascones Martínez A. Actualización en los protocolos de extracción dental en pacientes anticoagulados. *Av Odontoestomatol.* 2012; 28: 311-20.
117. Sconce E, Avery P, Wynne H, Kameli F. Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. *Blood.* 2007; 109: 2419-2423.
118. Gebuis EP, Rosendaal FR, van Meegen E, van de Meer FJ. Vitamin K1 supplementation to improve the stability of anticoagulation therapy with vitamin K antagonists: a dose-finding study. *Haematologica.* 2011; 96: 583-9.
119. Wittkowsky AK. Novel oral anticoagulants and their role in clinical practice. *Pharmacotherapy.* 2011; 31: 1175-91.
120. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet.* 2008; 47: 285-95.
121. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet.* 2009; 48: 1-22.
122. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos.* 2009; 37: 74-81.
123. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med.* 2015; 373: 511-20.

124. Pradaxa® Ficha Técnica. Disponible en www.aemps.gob.es (CIMA). (Ultimo acceso Febrero 2015).
125. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1139-51.
126. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009; 361: 2342-52.
127. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in non valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 883-91.
128. Xarelto® Ficha Técnica. Disponible en www.aemps.gob.es (CIMA). (Ultimo acceso febrero 2015).
129. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2499-510.
130. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 981-92.
131. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al por el AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 364: 806-817.
132. Pengo V, Crippa L, Falanga A, Finazzi G, Maroungiu F, Palareti G, et al. Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. A consensus document of the Italian Federation of Thrombosis Centers (FCSA). *Thromb Haemost.* 2011; 106: 868-76.
133. Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *J Thromb Thrombolysis.* 2011; 31: 326-43.
134. DuBuske LM. The role of P-glycoprotein and organic anion-transporting polypeptides in drug interactions. *Drug Saf.* 2005; 28: 789-801.
135. Kivisto KT, Niemi M, Fromm MF. Funcional interaction of intestinal CYP3A4 and P-glycoprotein. *Fundam Clin Pharmacol.* 2004; 18: 621-6.
136. Calvo Hernandez MV, Alós Almiñana M, Giráldez Deiro J, Inaraja Bobo MT, Navarro Ruiz A, Nicolás Picó J. Bases de la atención farmacéutica en Farmacia Hospitalaria. *Farm Hosp.* 2006; 30: 120-123.
137. Grupo de expertos. Consenso sobre atención farmacéutica. Madrid: MSC; 2001.
138. Fernández Fernández MA. Manual: El paciente anticoagulado y el médico de cabecera. 3ª ed. Barcelona: Laboratorios Esteve; 1999.
139. Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Ley 29/2006 de 26 de julio. Boletín Oficial del Estado, nº 178, (27/7/2006).
140. Pharmaceutical Care Research Group, University of Granada (Spain). Pharmacotherapy follow-up: The Dader method (3rd revisión: 2005). *Pharmacy Practice.* 2006; 4: 44-53.

141. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics-Drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med.* 2003; 348: 538-549.
142. Sanderson S, Emery J, Higgins J. CYP2C9 gene variants, drugs dose, and bleeding risk in warfarin treated patients: a HuGenet systematic review and meta-analysis. *Genet Med.* 2005; 7: 97-104.
143. Gonzalez-Conejero R, Corral J, Roldan V, Ferrer F, Sanchez-Serrano I, Sanchez Blanco JJ, et al. The genetic interaction between VKORC1 c1173t and calumenin a29809g modulates the anticoagulant response of acenocoumarol. *J Thromb Haemost.* 2007; 5: 1701-6.
144. McClain MR, Palomaki GE, Piper M, Haddow E. A rapid –ACCE review of CYP2C9 and VKORC1 alleles testing to inform warfarina dosing in adults at elevated risk for thrombotic events to avoid serious bleeding. *Genet Med.* 2008; 358: 89-1008.
145. Bodin L, Verstuyft C, Tregouet D, Robert A, Dubert L, Funk-Brentano C, and et al. Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) and vitamin K epoxide reductase (VKORC1) genotypes as determinants of acenocoumarol sensitivity. *Blood.* 2005; 106: 135-140.
146. Schwarz U, Ritchie M, Bradford Y, Dudek S, Frye-Anderson A, Kim R. Genetic determinants of response to Warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med.* 2008; 358: 999-1008
147. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med.* 2005; 352: 2285-2293.
148. Aquilante CL, Langee TY, Lopez LM, Yarandi HN. Influence of coagulation factor, vitamin K epoxi reductase complex subunit 1, and cytochrome P4502C9 gene polymorphisms on warfarina dose requeriments. *Clinical pharmacology and therapeutics.* 2006; 79: 291-302.
149. Lund K, Gaffney D, Spooner R, Etherington AM, Tansey P, Tait RC. Polymorphisms in VKORC1 have more impact than CYP2C9 polymorphisms on early warfarina International Normalized Ratio control and bleeding rates. *BR J Haematol.* 2012; 158: 256-61.
150. Spreafico M, Lodigiani C, van Leeuwen Y, Pizzoti D, Rota LL, Rosendaal F, et al. Effects of CYP2C9 and VKORC1 on INR variations and dose requirements during initial phase of anticoagulant therapy. *Pharmacogenomics.* 2008; 9: 1237-50.
151. Schalekamp T, van Geest-Daalderop JH, de Vries- Goldschmeding H, Conemans J, Bernsen Mj M, de Boer A. Acenocoumarol stabilization is delayed in CYP2C9 carriers. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2004; 75: 394-402.
152. Ferder NS, Eby CS, Deych E, Harris JK, Ridker PM, Milligan PE, et al. Ability of VKORC1 and CYP2C9 to predict therapeutic warfarina dose during the initial weeks of therapy. *Journal of thrombosis and haemostasis.* 2010; 95-100.
153. Takahashi H, Wilkinson GR, Padriani R, Echizen H. CYP2C9 and oral anticoagulation therapy with acenocoumarol and warfarina: similarities yet differences. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2004; 75: 376-80.
154. Visser LE, van Schaik RH, van Vliet M, Trienekens PH, De Smet PA, Vulto AG et al. The risk of bleeding complications in patients with cythochrome P450 CYP2C9*2 or CYP2C9*3 alleles on acenocoumarol or phenprocoumon. *Thrombosis and hemostasis.* 2004; 92: 61-6.

155. Wadelius M, Chen LY, Eriksson N, Bumpstead S, Ghori J, Wadelius C, et al. Association of warfarin dose with genes involved in its action and metabolism. *Hum Genet.* 2007; 121: 23-24.
156. International Hapmap Project. [Base de datos en Internet].2002; [acceso diciembre 2014]. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
157. Sconce EA, Khan TI, Mason J, Noble F, Wynne HA, Kamali F. Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin K compared to patients with stable control of anticoagulation. *Thromb Haemost.* 2005; 93: 872-875.
158. Jimenez-Varó E, Cañadas-Garre M, Henriques C, Pinheiro A, Gutierrez-Pimentel MJ, Calleja-Hernandez MA. Pharmacogenetics role in the safety of acenocoumarol therapy. *Thromb Haemost.* 2014; 112: 522-36.
159. Visser LE, Trienekens PH, De Smet PA, Vulto AG, Hofman A, Van Dujin CM. Patients with an ApoE epsilon4 allele require lower doses of coumarin anticoagulants. *Pharmacogenet Genomics.* 2005; 15: 69-74.
160. Kimmel SE, Christie J, Kealey C, Chen Z, Prince M, Thorn CF, et al. Apolipoprotein E genotype and warfarin dosing among Caucasians and African Americans. *Pharmacogenomics J.* 2008; 8: 53-60.
161. Perez- Andreu V, Roldan V, Anton AI, Garcia-Barberá N, Corral J, Vicente V, et al. Pharmacogenetic relevance of CYP4F2 V433M polymorphism on acenocoumarol therapy. *Blood.* 2009; 113: 4977-79.
162. FDA Approves Updated Warfarin (Coumadin) Prescribing Information New Genetic Information May Help Provides Improve Initial Dosing Estimates of the Anticoagulant for Individual Patients. [Internet]. August 16, 2007. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108967.htm>.
163. Borobia AM, Lubomirov R, Ramirez E, Lorenzo A, Campos A, Munoz-Romo, et al. An acenocoumarol dosing algorithm using clinical and pharmacogenetic data in Spanish patients with thromboembolic disease. *PloS one.* 2012; 7: e41360.
164. Cerezo-Manchado JJ, Rosafalco M, Anton AI, Perez-Andreu V, Garcia-Barbera N, Martinez AB, et al. Creating a genotype-based dosing algorithm for acenocoumarol steady dose. *Thrombosis and haemostasis.* 2013; 109: 146-53.
165. Pare G, Eriksson N, Lehr T, Connolly S, Eikelboom J, Ezekowitz MD, et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation.* 2013; 127: 1404-12.
166. Pharmaceutical Care Research Group, University of Granada (Spain). Pharmacotherapy follow-up: The Dader method (3rd revisión: 2005). *Pharmacy Practice.* 2006; 4: 44-53.
167. Machuca M, Fernandez Limos F, Faus Dader MJ. Metodo Dader. Guía de seguimiento farmacoterapéutico. Granada: gjaif-ugr. 2003.
168. Fernandez Limós F. Identificación sistemática de resultados clínicos negativos de la farmacoterapia. *Seguim Farmacoter.* 2004; 2: 195-205.

169. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS*. 2002; 16: 605-613.
170. Atkinson MJ, Kumar R, Cappelleri JC, Hass SL. Hierarchical construct validity of the treatment satisfactory questionnaire for medication (TSQM version II) among outpatient pharmacy consumers. *Value Health*. 2005; 8 Suppl 1: S9-S24.
171. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medical products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 692-4.
172. Scott SA, Khasawneh R, Peter I, Kroneich R, Desnick R. Combined CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2 frequencies among racial and ethnic groups. *Pharmacogenom*. 2010; 11: 781-791.
173. Navarro JL, Cesar JM, Fernandez MA. Tratamiento anticoagulante oral. Estudio coste/beneficio. *Rev Adm Sanit*. 2008; 6: 525-42.
174. Fitzmaurice D, Hobbs F D, Jowett S, Mant J, Murray ET, Holder R et al. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2007; 335: 335-83.
175. Schnabel R, Yin X, Gona P, Larson M, Beiser A, McManus D, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *The lancet* [Internet]. 2015 [citado 30 May 2015]; 6736(14):61991-7. Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(14\)61774-8/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)61774-8/abstract)
176. Kamali F, Khan TI, King BP, Freason R, Kesteven P, Wood P, et al.. Contribution of age, bodysize and CYP2C9 genotype to anticoagulant response to warfarin. *Clin Pharmacol Ther*. 2004; 75: 204-212.
177. Morin S, Bodin L, Lorient MA, Thijssen HH, Robert A, Strabach S, et al. Pharmacogenetics of acenocoumarol pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther*. 2004; 75: 403-414.
178. Colucci VJ, Knapp JF. *Ann Pharmacother*. 2001; 35: 385-6.
179. Kuykendall JR, Houle MD, Rhodes RS. *Ann Pharmacother*. 2004; 38: 595-7.
180. Couris R, Tatoronis G, Booth S, Dallal G, Blumberg J, Dwyer J. Development of a Self-Assessment Instrument to Determine Daily Intake and Variability of Dietary Vitamin K. *Journal of the American College of Nutrition*. 2000; 19: 801-6.
181. Franco V, Polanczyk CA, Clausell N, Rohde LE. Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols. *Am J Med*. 2004; 116: 651-6
182. Karlson B, Leijd B, Hellstrom K. On the influence of Vitamin K-rich vegetables and wine on the effectiveness of warfarin treatment. *Acta Med Scand*. 1986; 220: 347-350.
183. Kim KH, Choi WS, Lee JH, Lee H, Yang DH, Chae SC. Relationship between dietary vitamin K intake and the stability of anticoagulation effect in patients taking long-term warfarin. *Thromb Haemost*. 2010; 104: 755-9.

184. Ford S, Moll S. Vitamin K supplementation to decrease variability of International Normalized Ratio in patients on vitamin K antagonists: a literature review. *Current Opinion in Hematology*. 2008; 15: 504-8.
185. Kovacs MJ, Rodger M, Anderson D, Berely Morrow, Gertrude Kells, Kovacs J, et al. Comparison of 10-mg and 5-mg Warfarin Initiation Nomograms Together with Low-Molecular-Weight Heparin for Outpatient Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *Annals of Internal Medicine*. 2003; 138: 714-719.
186. Rombouts EK, Rosendaal FR, Van Der Meer FJ. Daily vitamin K supplementation improves anticoagulant stability. *J Thromb Haemost*. 2007; 5: 2043-2048.
187. Schwarz U, Ritchie M, Bradford Y, Dudek S, Frye-Anderson A, Kim R. Genetic determinants of response to Warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med*. 2008; 358: 999-1008.
188. Verhoef TI, Redekop WK, Buikema MM, Schalekamp T, Van Der Meer FJ, Le Cessies S, et al. Long-term anticoagulant effects of the CYP2C9 and VKORC1 genotypes in acenocoumarol users. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2012; 10: 606-14.
189. Ford S, Misita C, Shilliday B, Malone R, Moll S. Use of daily vitamin K supplementation in patients on warfarin with a history of frequent dose changes or variable INRs. *J Thromb Thrombolysis*. 2008; 25:94.
190. Earl L, Pena R, Hutchinson J. Utilization of dietary vitamin K supplementation to aid in INR stabilization for patients on chronic oral anticoagulant therapy: a series of case reports. *J Thromb Thrombolysis*. 2008; 25:91.
191. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet*. 1999; 353: 717-9.
192. Freeman BD, Zehnbauer BA, McGrath S, Borecki I, Buchman TG. Cytochrome P450 polymorphisms are associated with reduced warfarin dose. *Surgery*. 2000; 128: 281-5.
193. Thijssen HH, Verkooijen IW, Frank HL. The possession of CYP2C9*3 allele is associated with low dose requirement of acenocoumarol. *Pharmacogenetics*. 2000; 10: 757-60.
194. Tassies D, Freire C, Pijoan J, Maragall S, Monteagudo J, Ordinas A, et al. Pharmacogenetics of acenocoumarol: cytochrome P450 CYP2C9 polymorphisms influence dose requirements and stability of anticoagulation. *Hematologica*. 2002; 87: 1185-1191.
195. Hermida J, Zarza J, Alberca I, Montes R, Lopez ML, Molina E, et al. Differential effects of 2C9*3 and 2C9*2 variants of cytochrome P-450 CYP2C9 on sensitivity to acenocoumarol. *Blood*. 2002; 99: 4237-39.
196. Cadamuro J, Dieplinger B, Felder T, Kedenko I, Mueller T, Halmayer M, Patsch W, et al. Genetic determinants of acenocoumarol and phenprocoumon maintenance dose requirements. *Eur J. Clin Pharmacol*. 2010; 66: 253-60.
197. Schalekamp T, Brasse BP, Roijers JF, Chahid Y, van Geest- Daalderop JH, de Vries-Goldschmeding H. VKORC1 and CYP2C9 genotypes and acenocoumarol anticoagulation status: interaction between both genotypes affects overanticoagulation. *Clin Pharmacol Ther*. 2006; 80: 13-22.

198. Meckley LM, Wittkowsky AK, Rieder MJ, Rettie AE, Veenstra DL. An analysis of the relative effects of VKORC1 and CYP2C9 variants on anticoagulation related outcome in warfarina –treated patients. *Thrombosis and haemostasis*. 2008; 100: 229-39.
199. Voora D, Eby C, Linder MW, Milligan PE, Bukaveckas BL, McLeod HL, et al. Prospective dosing of warfarina based on cytochrome P-450 2C9 genotype. *Thrombosis and Haemostasis*. 2005; 93: 700-5.
200. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, Wittkowsky AK, Srinouanprachanh SL, Farin FM, et al. Association between CYP2C9 genetics variants and anticoagulation-related outcomes during therapy. *Journal of the American Medical Association*. 2002; 287: 1690-8.
201. Gong IY, Tirona RG, Schwarz UI, Crown N, Dresser GK, Larue S, et al. Prospective evaluation of a pharmacogenetics-guided warfarin loading and maintenance dose regimen for initiation of therapy. *Blood*. 2011; 118: 3163-71.
202. Ute I, Schwarz MD, Marylyn D, Ritchie, Yuki Bradford, MS, Chun Li, Scott M Dudek, Amy Frye-Aderson, et al. Genetic determinants of Response to Warfarin during Initial Anticoagulation. *N Engl J Med*. 2008; 358: 999-1008.
203. Huang SW, Chen HS, Wang XQ, Huang L, Xu DL, Hu XJ, et al. Validation of VKORC1 and CYP2C9 genotypes on interindividual warfarin maintenance dose: a prospective study in Chinese patients. *Pharmacogenetics and genomics*. 2009; 19: 226-34.
204. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, Woller SC, Samuelson KM, Mansfield JW, et al. A randomized and clinical effectiveness trial comparing two pharmacogenetic algorithms and standard care for individualizing warfarin dosing (CoumaGen-II). *Circulation*. 2012; 125: 1997-2005.
205. Burmester JK, Berg RL, Yale SH, Rottscheit CM, Glurich IE, Schmelzer JR, et al. A randomized controlled trial of genotype –based Coumadin initiation. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics* .2011; 13: 509-18.
206. Wadelius M, Chen LY, Lindh JD, Eriksson N, Ghori MJ, Bumpstead S, et al. The largest prospective warfarina-treated cohort supports genetic forecasting. *Blood*. 2009; 113: 784-92.
207. D’Andrea G, D’Ambrosio RL, Di Perna P, Chetta M, Santacroce R, Brancaccio V, et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood*. 2005; 105: 645–49.
208. Carlquist J, Horne BD, Muhlestein JB, Lappé DC, Whiting BM, Kolek MJ, et al. Genotypes of the cytochrome p450 isoform, CYP2C9, and the vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 conjointly determine stable warfarin dose: a prospective study. *J Thromb Thrombolysis*. 2006; 22: 191–97.
209. Kohlmeier M, Salomon A, Saupe J, Shearer MJ. Transport of vitamin K to bone in humans. *J Nutr*. 1996; 126(4 Suppl): 1192S–6S.
210. Zannis VI, Just PW, Breslow JL. Human apolipoprotein E isoprotein subclasses are genetically determined. *Am J Hum Genet*. 1981; 33: 11-24.

211. Sconce EA, Daly AK, Khan TI, Wynne HA, Kamali F. APOE genotype makes a small contribution to warfarin dose requirements. *Pharmacogenet Genomics*. 2006; 16: 609-611.
212. Jimenez-Varo E, Cañadas-Garre M, Gutierrez-Pimentel MJ, Calleja-Hernandez MA. Prediction of stable acenocoumarol dose by a pharmacogenetic algorithm. *Pharmacogenet Genomics*. 2014; 24: 501-13.
213. Vecsler M, Loebstein R, Almong S, Kurnik D, Goldman B, Halking H, et al. Combined genetic profiles of components and regulators of the vitamin K-dependent gamma-carboxylation system affect individual sensitivity to warfarin. *Thromb Haemost*. 2006; 95: 205-11.
214. Wadelius M, Pirmohamed M. Pharmacogenetics of warfarin: current status and future challenges. *Pharmacogenomics Journal*. 2007; 7: 99-111.
215. Li JH, Xu JQ, Cao XM, Ni L, Li Y, Zhuang YY, et al. Influence of the ORM1 phenotypes on serum unbound concentration and protein binding of quinidine. *Clin Chim Acta*. 2002; 317: 85-92.
216. Nakagawa T, Kishino S, Itoh S, Sugawara M, Miyazaki K. Differential binding of disopyramide and warfarin enantiomers to human alpha (1)-acid glycoprotein variants. *Br J Clin Pharmacol*. 2003; 56: 664-669.
217. Hazai E, Visy J, Fitos I, Bikadi Z, Simonyi M. Selective binding of coumarin enantiomers to human alpha 1-acid glycoprotein genetics variants. *Bioorg Med Chem* 2006; 14: 1959-65.
218. Wang TL, Li HL, Tjong WY, Chen QS, WuGS, Zhu HT, et al. Genetic factors contribute to patient-specific warfarin dose for Han Chinese. *Clin Chim Acta*. 2008; 396: 76-79.
219. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet*. 1996; 348: 423-8.

ANEXOS

ANEXO 1

Código Protocolo: ACENO-K-01-2009
Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado
Versión 4.0 Final – 2 de octubre de 2009

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: Comparación de la adición de bajas dosis de vitamina K al tratamiento con acenocumarol frente al tratamiento tradicional con acenocumarol sobre la estabilidad del efecto anticoagulante y sus complicaciones. Influencia de los polimorfismos genéticos en la dosis de acenocumarol.

CÓDIGO DEL PROMOTOR: ACENO-K-01-2009

PROMOTOR: Dr. Javier Trujillo
Servicio de Medicina Interna
Hospital General Universitario Santa Lucía
C/ Mezquita, s/n
30202 Cartagena

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Javier Trujillo
Servicio de Medicina Interna
Teléfono de contacto:

CENTRO: Hospital General Universitario Santa Lucía

Número de Paciente:

INTRODUCCION

Yo, Dr. como médico del estudio me dirijo a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Santa Lucía y por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar su participación en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y tómese todo el tiempo que necesite para consultar sus dudas con quien considere y para hacer todas las preguntas que le surjan para que nosotros se las contestemos después de la explicación.

Firma del Paciente	Fecha
--------------------	-------

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno tanto en el trato con su médico como en el tratamiento que vaya a recibir.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

El control del efecto de los medicamentos anticoagulantes orales es complicado debido a la dificultad para valorar clínicamente la relación entre la eficacia de la dosis y la toxicidad que produce y también debido a la gran variabilidad individual en relación con la dosis requerida. Además este control se complica al existir factores genéticos, como la presencia de variaciones en ciertos genes (polimorfismos) que influyen sobre la coagulación de la sangre, y no genéticos, como son la edad, género, peso, tabaquismo, medicación y dieta rica en vitamina K, que afectan sobre dicha variabilidad

La estrategia diseñada en este estudio para conseguir una mayor estabilidad en el control del efecto anticoagulante oral consiste en la administración conjunta de la anticoagulante oral (acenocumarol, cuyo nombre comercial más conocido es SINTROM[®]) y vitamina K oral, evitando así las oscilaciones en la ingesta diaria de vitamina K.

OBJETIVO

El objetivo del presente estudio es demostrar la eficacia de la adición de vitamina K al tratamiento anticoagulante oral, que usted tomaría de todas las maneras, en términos de reducción de eventos tromboembólicos (situación clínica que ocurre cuando se genera un coágulo) debidos a una deficiente anticoagulación o, sobre todo, en eventos hemorrágicos por una anticoagulación excesiva. También se pretende esclarecer la influencia de los diferentes polimorfismos genéticos de las proteínas y enzimas implicadas en el metabolismo de la vitamina K y del anticoagulante oral.

METODOLOGÍA

El estudio que se propone es un ensayo clínico aleatorizado, controlado frente a placebo, doble ciego. Esto significa que unos pacientes serán asignados, al azar, al tratamiento con la medicación activa del estudio (vitamina K), y otros pacientes serán asignados al azar al tratamiento con placebo (sustancia con el mismo aspecto que el medicamento, pero sin acción

Firma del Paciente	Fecha
--------------------	-------

farmacológica), sin que en ningún momento ni el paciente ni los investigadores encargados de dosificar el tratamiento con anticoagulante oral sepan cuál es el tratamiento que van a recibir. Usted tendrá el 50% de probabilidades de ser asignado a la rama activa del estudio o a la rama placebo del mismo.

DURACIÓN

Si decide participar en el estudio, permanecerá como mínimo de 3 meses pudiendo llegar hasta 6 meses. Durante este periodo tendrá que acudir a su médico del estudio de forma programada, y en el caso que su médico lo considere necesario en otras ocasiones no programadas, a determinar.

Durante la primera visita, o visita basal, se le proporcionará toda la información necesaria para decidir su participación, y será a partir de la segunda visita, visita de aleatorización, cuando usted será asignado a uno de los tratamientos posibles del estudio, es decir que recibirá o bien vitamina K+SINTROM® (rama activa) o bien placebo+SINTROM® (rama placebo), al azar. En el momento de su inclusión en el estudio se procederá a la realización de la visita basal, En dicha visita es cuando se le realizará una extracción de sangre para la determinación de los polimorfismos, a través de la extracción de su ADN de la sangre. Si usted quiere participar en este procedimiento su médico del estudio le ofrecerá un Consentimiento Informado específico donde se recogerá toda la información necesaria para que usted evalúe de forma objetiva y libre, su participación en este subestudio. Si usted se niega a que le realicen un estudio de su ADN, esto no afectará sobre la participación del estudio general ya que seguirá participando de forma normal pero sin la extracción de sangre para este procedimiento específico.

Las siguientes visitas programadas serán las del día 0, día 2 y resto de días hasta conseguir una dosis estable del anticoagulante según los niveles de INR, a partir del momento en el que se consiga la dosis estable del anticoagulante según los niveles de INR se realizarán visitas mensuales, con un seguimiento de 3 a 6 meses. Durante estas visitas se recogerán los datos de cumplimiento con el tratamiento, exploración física, modificación en la dieta, acontecimientos adversos (efectos secundarios), y se determinará el INR y se pautará el nuevo esquema de toma de la medicación del estudio.

Las pruebas que se le realizarán durante el estudio son las habituales para el tratamiento con medicamentos anticoagulantes orales y consisten en recoger muestras sanguíneas al inicio del tratamiento y cada 3 meses mediante punción venosa. La muestra sanguínea para la determinación de INR se obtendrá por punción digital. Al inicio del estudio también se le realizará un electrocardiograma y una radiografía de tórax. En el caso en el que usted sea una mujer, se

Firma del Paciente	Fecha
--------------------	-------

le realizará un test de embarazo (en sangre u orina) al inicio del estudio y cada 6 meses o cuando sospeche embarazo.

Se realizará un análisis intermedio en el estudio cuando se hayan incluido aproximadamente la mitad de los pacientes (unos 100) con el fin de analizar si la adición de vitamina K al tratamiento con anticoagulante está funcionando tanto en eficacia como en seguridad. Si los resultados indicaran que tal asociación no está funcionando el estudio se pararía aunque los pacientes que ya estuvieran incluidos finalizarían su tratamiento. En caso contrario se continuaría con la inclusión de pacientes.

RESPONSABILIDAD DEL PACIENTE

Si usted es uno de los 227 pacientes que van a participar voluntariamente en este estudio, debe saber que tiene una serie de responsabilidades como son cumplir con las indicaciones de su médico en relación con el estudio y el tratamiento, acudir a todas las visitas programadas, informar a su médico de todo cambio/olvido que se produzca en relación con la medicación del estudio, informar de cualquier efecto adverso que pueda experimentar e informar de todos los medicamentos (que no sean del estudio) que esté tomando, incluidos productos dietéticos y de parafarmacia , y de devolver la medicación no utilizada a su médico del estudio en todas las visitas con el fin de poder comprobar que usted se está tomando de forma regular la medicación del estudio.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Si decide participar en este estudio, la combinación del tratamiento (SIMTRON® más vitamina K) podría mejorar la estabilidad de la anticoagulación (impedir la coagulación de la sangre) disminuyendo la formación de trombos y los riesgos de sangrado, reduciendo los ingresos hospitalarios derivados de ellos y los frecuentes controles de anticoagulación que actualmente son necesarios para lograr la dosis del fármaco que mantenga un INR óptimo.

De cualquier forma debe saber que existe la posibilidad de que no obtenga ningún beneficio directo para su salud participar en el estudio.

Hasta hoy no se ha publicado estudio o ensayo clínico alguno que demuestre que la adición de vitamina K al tratamiento anticoagulante oral sea eficaz en la reducción de la formación de trombos atribuibles a una deficiente anticoagulación, o sobre todo, eventos hemorrágicos por una anticoagulación excesiva. Sin embargo, sí existen evidencias de que pacientes con una respuesta anticoagulante inestable tienen una ingesta de vitamina K

Firma del Paciente	Fecha
--------------------	-------

deficiente. Los ensayos clínicos que se han realizado con anticoagulantes orales y vitamina K se han realizado con warfarina, sin embargo el anticoagulante oral más utilizado en España es el acenocumarol (SINTROM®) por lo que se considera necesario conocer la eficacia de la adición de vitamina K al mismo.

RIESGOS Y EFECTOS SECUNDARIOS

Como consecuencia del tratamiento con la medicación del estudio, pueden aparecer una serie de acontecimientos adversos (efectos secundarios) siendo los más frecuentes hemorragias pequeñas en encías y nariz, menstruación más abundante de lo normal, hematomas (moratones), heridas que sangran más tiempo de lo habitual. Depositiones de color negro o con sangre, orina roja. En estos casos no se alarme, comuníquese a su médico en la próxima visita para que actúe en consecuencia. En ocasiones pueden aparecer hemorragias más importantes ya sean espontáneas o después de un golpe o accidente, en este caso, acuda directamente al hospital.

Las pruebas que se van a realizar durante el estudio: extracción de sangre, punción digital, electrocardiograma, radiografía de tórax y test de embarazo (en su caso), no suponen ningún riesgo añadido al habitual a la hora de realizarse este tipo de pruebas.

En el caso en que usted sea mujer, durante el tratamiento con anticoagulantes no debe quedarse embarazada. Tanto el embarazo como el parto favorecen la trombosis. Si se quiere quedar embarazada debe esperar a finalizar su participación en el estudio. En el caso que la regla se retrase más de una semana, se lo deba comunicar a su médico del estudio para realizar un test de embarazo y si es positivo actuar en consecuencia. Para evitar el embarazo deberá utilizar métodos anticonceptivos de barrera (preservativo, diafragma), el D.I.U si bien no está contraindicado en algunas pacientes se presentan hemorragias que obligan a retirarlos. Los anticonceptivos orales pueden interferir con los anticoagulantes, aumentando o disminuyendo su efecto.

TRATAMIENTO DEL ESTUDIO

El tratamiento del estudio consiste en la combinación de acenocumarol con vitamina K o bien de acenocumarol con placebo. El acenocumarol es un fármaco comercializado que usted conoce y se comercializa como SINTROM®, se trata de comprimidos ranurados que se toman oralmente. La vitamina K no está comercializada y se preparará en la farmacia del Hospital General Universitario Santa Lucía, se trata de una solución que se tomará oralmente con ayuda de una jeringa. El placebo también se preparará en la misma farmacia, siendo su aspecto idéntico al de la solución de vitamina K pero sin el medicamento, sólo con los excipientes.

Firma del Paciente	Fecha
--------------------	-------

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

En caso de no querer participar en el estudio que le proponemos, su médico responsable del ensayo le indicará las alternativas terapéuticas disponibles para el manejo de su enfermedad. Actualmente los tratamientos anticoagulantes orales disponibles son las cumarinas (SINTROM® (Acenocumarol) y Aldocumar® (Warfarina)). No dude en consultar con su médico responsable del estudio cualquier duda que tenga por este motivo.

SEGURO

El Promotor del estudio dispone de una póliza de seguros que se ajusta a la legislación vigente y que le proporcionará la compensación e indemnización en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que pudieran producirse en relación con su participación en el estudio.

Compañía aseguradora:

Nº de la póliza:

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor,

Firma del Paciente	Fecha
--------------------	-------

cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

Usted no recibirá ninguna compensación económica por su participación en el estudio y esta no le supondrá ningún gasto; le serán reintegrados los gastos extraordinarios. Usted no tendrá que pagar por los medicamentos del estudio.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Cualquier nueva información referente a los fármacos utilizados en el estudio y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad, pero es posible que no se le pueda seguir administrando la medicación del estudio. Por lo tanto, ni el investigador ni el promotor adquieren compromiso alguno de mantener dicho tratamiento fuera de este estudio.

Usted puede realizar cuantas preguntas considere oportunas antes de dar su consentimiento informado por escrito. Cualquier nueva información referente al tratamiento que se reciba y que se descubra mientras dure su participación, se le comunicará debidamente y se le dará la oportunidad, si así lo desea, de revocar su consentimiento informado para la participación en el ensayo clínico.

Firma del Paciente	Fecha
--------------------	-------

Usted tiene el derecho de hacer todas las preguntas que desee y saber más sobre este ensayo clínico ahora o en cualquier momento durante el mismo. Además, si experimenta cualquier reacción adversa, debe contactar inmediatamente con el médico responsable o un miembro del equipo del ensayo clínico. Para ello podrá contactar con el Dr. del servicio de en el Hospital....., o en el teléfono

Usted tiene que decidir libremente si participa o no. Si decide participar se le proporcionará esta hoja de información donde deberá firmar el consentimiento informado, usted deberá quedarse con una copia de todo este documento y su médico del ensayo clínico se quedará con el documento original. Si decide participar sigue siendo libre de revocar su consentimiento informado en cualquier momento y sin tener que dar ninguna explicación. Ello no afectará a la calidad de la atención que usted reciba. Si decide retirarse del ensayo clínico, su médico del ensayo clínico le comentará inmediatamente el mejor medio de terminar éste ensayo clínico de forma ordenada.

CONSENTIMIENTO INFORMADO	
Yo, D./Dª como (marcar lo que proceda): <input type="checkbox"/> PACIENTE/ <input type="checkbox"/> REPRESENTANTE LEGAL O TUTOR, una vez he sido debidamente informado por el médico de todos los aspectos mencionados en el presente documento, expreso de forma libre, voluntaria y consciente, y en pleno uso de las capacidades que me facultan para ello, mi CONSENTIMIENTO para participar en el estudio de investigación propuesto, conociendo que en cualquier momento puedo revocar libremente este Consentimiento sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta sobre mis cuidados médicos.	
Manifiesto mi consentimiento,	Firma del médico responsable
Firma del paciente/ Representante legal o tutor	Nº colegiado
Fecha	Fecha

REVOCACION DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	
Yo, D./Dª como (marcar lo que proceda): <input type="checkbox"/> PACIENTE/ <input type="checkbox"/> REPRESENTANTE LEGAL O TUTOR revoco libremente el consentimiento informado firmado en el presente documento.	
Manifiesto mi revocación,	Firma del médico responsable
Firma del paciente/ Representante legal o tutor	Nº colegiado
Fecha	Fecha

Firma del Paciente	Fecha
--------------------	-------

ANEXO 2

			HOSPITAL "STA. M ^ª DEL ROSELL" Paseo Alfonso XIII, 61 30.271 CARTAGENA
CONSENTIMIENTO INFORMADO			
Servicio de Anatomía Patológica BANCO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS ☎ 968 32 50 08 Responsable: Dr. José García Solano		Apellidos:	
		Nombre:	
		Nº Hª Cl.:	
		Nº S.S.:	
USO DE MATERIAL BIOLÓGICO PARA INVESTIGACIÓN			
<p>Este documento tiene como objeto solicitarle su autorización escrita para la donación de parte de una muestra sangre, con el fin de usar dicho sobrante en investigación biomédica relacionada con su enfermedad e incorporar la misma a un Banco de muestras biológicas que existe en el Centro. Es importante que lea detenidamente esta hoja de consentimiento informado, que entienda su contenido y el objeto de la misma y que, en su caso, haga todas las preguntas que crea preciso acerca de la misma.</p>			
FINALIDAD			
<p>Durante su estancia en el hospital está siendo atendido por diversos servicios clínicos y sus muestras de tejido y sangre están siendo estudiadas y diagnosticadas por médicos especialistas de este centro.</p> <p>La experiencia acumulada en los últimos años y los nuevos avances en Patología Molecular puede ser de gran utilidad para intentar mejorar el diagnóstico y el tratamiento de su enfermedad, así como de la de otros pacientes.</p> <p>El avance de la medicina necesita de la investigación y la investigación necesita de tejidos humanos normales y patológicos.</p> <p>La finalidad es dotar de tejido humano que no sea necesario para el diagnóstico de los pacientes a los investigadores.</p>			
DESCRIPCIÓN DEL PROCESO			
<p>Parte de esta muestra biológica será recogida de manera idónea para su utilización en Investigación Biomédica, pasando a formar parte del Biobanco del Hospital.</p> <p>Estas muestras podrán ser utilizadas por otras instituciones científicas, nacionales y extranjeras, dentro de proyectos de investigación debidamente aprobados por las autoridades científicas y comités de ética.</p> <p>La información referente a la muestra será codificada a fin de mantener la confidencialidad en su utilización según la Legislación vigente. El Hospital le garantiza el correcto procesamiento de sus datos de forma que los posibles investigadores que utilicen estas muestras no tengan acceso a su identidad.</p> <p>Si fuese necesario acceder a otros datos recogidos en su Historia Clínica, se realizaría por personal específicamente autorizado por el Hospital</p> <p>La cesión de tejido para investigación es voluntaria y altruista y nunca será objeto directo de actividades con ánimo de lucro. Su único beneficio es el que corresponde al avance de la Medicina en beneficio de la Sociedad, y el saber que ha colaborado en este proceso.</p> <p>Los protocolos de actuación definidos para esta colaboración con la investigación están aprobados por los correspondientes Comités de Ética e Investigación Clínica del Hospital.</p>			
EFFECTOS SECUNDARIOS			
<p>El uso de este tejido no implica ningún riesgo, ni modifica el tratamiento a realizar, salvaguardándose en todo caso los procedimientos idóneos para el diagnóstico correcto del proceso.</p>			

DERECHOS DE INFORMACIÓN Y REVOCAMIENTO

De acuerdo con la ley orgánica 15/1999 (LOPD) usted puede ejercer los derechos de acceso, oposición, rectificación y cancelación.

En el caso de que estas investigaciones proporcionen datos que le pudieran ser clínicamente relevantes e interesar a su salud o la de su familia... Quiero estar informado No quiero estar informado

En el caso de firmar el presente consentimiento, usted puede anularlo en cualquier momento, en cuyo caso deberá dirigirse al responsable del Biobanco, por lo que las muestras aún no utilizadas no serán usadas en proyectos de investigación, si bien se mantendrán en el Banco de Tumores del Hospital por su posible futuro valor clínico, como cualquier otra muestra de su historial clínico.

DECLARACIONES Y FIRMAS

1º PACIENTE

Yo, Dº/Dª con DNI declaro que he leído y comprendido la información que me ha sido proporcionada sobre el procedimiento anteriormente indicado y he podido formular todas las preguntas que he considerado oportunas, por lo que **DOY MI CONSENTIMIENTO** para que las células y/o tejidos que no sean necesarios para el diagnóstico sean cedidos a la institución y almacenados para futuras investigaciones con posibilidad de que puedan acceder a otras instituciones / investigadores.

Fdo.
Fecha:/...../.....

2º REPRESENTANTE LEGAL

Yo, Dº/Dª con D.N.I., como representante legal en calidad de: declaro que he leído y comprendido la información que me ha sido proporcionada sobre el procedimiento anteriormente indicado y he podido formular todas las preguntas que he considerado oportunas, por lo que **DOY MI CONSENTIMIENTO** para que las células y/o tejidos que no sean necesarios para el diagnóstico sean cedidos a la institución y almacenados para futuras investigaciones con posibilidad de que puedan acceder a otras instituciones / investigadores.

Fdo.
Fecha:/...../.....

3º PERSONAL QUE HA INFORMADO DEBIDAMENTE AL PACIENTE

Dº/Dª.....

Fdo.
Fecha:/...../.....

REVOCACIÓN

(el paciente)

Yo, D/Dª con D.N.I., en calidad de (paciente/ representante legal): revoco este consentimiento firmado anteriormente con fecha / / y expreso mi deseo de no autorizar a que se guarden células y tejidos en la institución para investigación.

Fdo.
Fecha: / /

NO CONFORMIDAD

Si usted no acepta firmar este documento, hágalo constar.

Fdo.
(Nombre y dos apellidos, con mayúsculas)
Fecha: / /

ANEXO 3



A-CUESTIONARIO DE ADHERENCIA SMAQ ADAPTADO

(Pacientes con sintrom y vitk)

Por favor, conteste a las preguntas que a continuación le formulamos:

1. Alguna vez olvidó tomar su medicación?	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
2. ¿Se toma la medicación siempre a la misma hora?	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
3. Cuando se encuentra mejor ¿deja de tomar la medicación?	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
4. Si alguna vez le sientan mal los medicamentos deja de tomar su medicación?	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No

Un paciente se considera adherente si contesta correctamente a todas las preguntas.

ANEXO 4



Región de Murcia
Consejería de Sanidad



CUESTIONARIO DE SATISFACCIÓN CON LA MEDICACIÓN (TSQM-II)

1. ¿Como de satisfecho o insatisfecho se encuentra con la capacidad de la medicación de prevenir o tratar su enfermedad?

1. Extremadamente insatisfecho
2. Muy insatisfecho
3. Insatisfecho
4. Algo satisfecho
5. Satisfecho
6. Muy satisfecho
7. Extremadamente satisfecho

2. ¿Cómo de satisfecho se encuentra con el modo en el que la medicación alivia sus síntomas?

1. Extremadamente insatisfecho
2. Muy insatisfecho
3. Insatisfecho
4. Algo satisfecho
5. Satisfecho
6. Muy satisfecho
7. Extremadamente satisfecho

3. ¿Cómo resultado de tomar esta medicación ha experimentado algún efecto adverso?

1. Sí
0. No

4. ¿Cómo de insatisfecho se encuentra con los efectos adversos que interfieren en su salud física y en su habilidad funcional (fuerza, niveles de energía)?

1. Extremadamente insatisfecho
2. Muy insatisfecho

3. Algo insatisfecho
4. Ligeramente insatisfecho
5. No del todo insatisfecho

5. ¿Cómo de insatisfecho se encuentra con los efectos adversos que interfieren con su función mental (habilidad para pensar claramente, permanecer despierto...)?

1. Extremadamente insatisfecho
2. Muy insatisfecho
3. Algo insatisfecho
4. Ligeramente insatisfecho
5. No del todo insatisfecho

6. ¿Cómo de insatisfecho se encuentra con los efectos adversos que interfieren con su humor o su estado de ánimo (ansiedad, miedo, tristeza, irritación, furia...)?

1. Extremadamente insatisfecho
2. Muy insatisfecho
3. Algo insatisfecho
4. Ligeramente insatisfecho
5. No del todo insatisfecho

7. ¿Cómo de satisfecho o insatisfecho se encuentra con la facilidad de uso de su medicación?

1. Extremadamente insatisfecho
2. Muy insatisfecho
3. Insatisfecho
4. Algo satisfecho
5. Satisfecho
6. Muy satisfecho
7. Extremadamente satisfecho

8. ¿Cómo de satisfecho o insatisfecho se encuentra sobre cómo de fácil es planear cuando se usará la medicación cada vez?

1. Extremadamente insatisfecho
2. Muy insatisfecho
3. Insatisfecho
4. Algo satisfecho
5. Satisfecho
6. Muy satisfecho
7. Extremadamente satisfecho

9. ¿Cómo de satisfecho o insatisfecho se encuentra sobre como de a menudo se espera usar o tomar la medicación?

1. Extremadamente insatisfecho
2. Muy insatisfecho
3. Insatisfecho
4. Algo satisfecho
5. Satisfecho
6. Muy satisfecho
7. Extremadamente satisfecho

10. ¿Cómo de satisfecho se encuentra sobre los beneficios que le aporta tomar su medicación frente a los riesgos?

1. Extremadamente insatisfecho
2. Muy insatisfecho
3. Insatisfecho
4. Algo satisfecho
5. Satisfecho
6. Muy satisfecho
7. Extremadamente satisfecho

11. Teniendo todos los aspectos en consideración, ¿Cómo de satisfecho o insatisfecho se encuentra con su medicación?

1. Extremadamente insatisfecho
2. Muy insatisfecho
3. Insatisfecho
4. Algo satisfecho

5. Satisfecho
6. Muy satisfecho
7. Extremadamente satisfecho

VALIDACIÓN DE RESPUESTAS

ALGORITMO DE ESCALA DE PUNTUACIÓN (0-100)

EFICACIA: $[(\text{Item 1} + \text{item 2}) - 2] / (12) \times 100$

EFFECTOS ADVERSOS: $[(\text{Item 4} + \dots + \text{item 6}) - 3] / (12) \times 100$

CONVENIENCIA: $[(\text{Item 7} + \dots + \text{item 9}) - 3] / (18) \times 100$

SATISFACCIÓN GLOBAL: $[(\text{Item 10} + \text{item 11}) - 2] / (12) \times 100$

**COMPARACIÓN DE LA ADICIÓN DE BAJAS
DOSIS DE VITAMINA K AL TRATAMIENTO CON
ACENOCUMAROL FRENTE AL TRATAMIENTO
TRADICIONAL CON ACENOCUMAROL SOBRE
LA ESTABILIDAD DEL EFECTO
ANTICOAGULANTE Y SUS COMPLICACIONES.
INFLUENCIA DE LOS POLIMORFISMOS
GENÉTICOS EN LA DOSIS DE
ACENOCUMAROL.**

Código: ACENO-K-01-2009

Nº EudraCT: 2009-015858-38

**CUADERNO DE
RECOGIDA DE DATOS**

*PROMOTOR: Dr. Antonio Javier Trujillo Santos
Servicio de Medicina Interna
Hospital General Universitario Santa Lucía
Cartagena-Murcia*

VISITA 0 SELECCIÓN

- Elegibilidad del paciente
- Enfermedad Concomitante
- Historia médica relevante
- Medicación Previa
- Anamnesis
- Datos demográficos
- Signos vitales
- ECG
- Determinación INR
- Hematología / Bioquímica
- Test de Embarazo
- Hábitos Alimenticios
- Hábitos de tabaquismo y alcohol

Visita 0: SELECCIÓN	ENSAYO: ACENO-K-01-2009	Página
CÓDIGO DEL PACIENTE: [][][][][]	Fecha de la Visita: [][]/[][][][]/[][][]	

ELEGIBILIDAD DEL PACIENTE		
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	SI	NO
Paciente mayor de 18 años.		
Paciente con indicación de iniciar el tratamiento anticoagulante oral durante al menos 3 meses.		
Obtención del consentimiento informado por escrito.		
<i>Si alguna de las preguntas anteriores es contestada como NO. El paciente no podrá participar en este estudio.</i>		
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	SI	NO
Paciente con indicación de tratamiento anticoagulante con un INR objetivo diferente a 2.0-3.0.		
Paciente que no debería ser tratado con acenocumarol a opinión del investigador principal.		
Contraindicación al tratamiento anticoagulante oral con acenocumarol.		
Paciente con alguna enfermedad gastrointestinal que impida la normal absorción de la vitamina K o del acenocumarol.		
Embarazada o mujer en periodo de lactancia.		
Mujer en edad fértil que rehúsa la utilización de algún método anticonceptivo.		
Sospecha de incapacidad de cumplir el tratamiento de forma adecuada o condiciones que limiten su fiabilidad (alcoholismo, drogadicción, ausencia de domicilio, etc.).		
Paciente con una esperanza de vida inferior a 3 meses.		
Ingesta de alcohol superior a 40 gramos diarios.		
<i>Si alguna de las preguntas anteriores es contestada como SÍ. El paciente no podrá participar en este estudio.</i>		

CONSENTIMIENTO INFORMADO
Fecha de firma del consentimiento informado: [][]/[][][][]/[][][]
<i>Si el paciente no ha firmado el consentimiento informado NO PODRÁ SER INCLUIDO en el estudio.</i>

Visita 0: SELECCIÓN	ENSAYO: ACENO-K-01-2009	Página
CÓDIGO DEL PACIENTE:	Fecha de la Visita: / /	

RELLENAR Y ENVIAR ESTA HOJA CUANDO EL PACIENTE CUMPLA TODOS LOS CRITERIOS DE LA VISITA DE SELECCIÓN.

**CÓDIGO
PACIENTE:**

| | | | |

**CÓDIGO
RANDOMIZACIÓN:**

| | | | |

En, _____ a _____ de _____ de 20__

Firma Investigador:

Fdo. Dr. _____

ENVIAR A CABYC A LA Att de Elena Petrova o Juan Berges
Fax: 916 548 969

Visita 0: SELECCIÓN	ENSAYO: ACENO-K-01-2009	Página
CÓDIGO DEL PACIENTE:		

ENFERMEDAD MÉDICA CONCOMITANTE

¿Padece el paciente alguna enfermedad actual NO RELACIONADA con EE? Sí⁽¹⁾ No

⁽¹⁾En caso afirmativo rellene la siguiente tabla. **En esta tabla sólo se deben reflejar las enfermedades relevantes que siguen activas en el momento de inclusión del paciente en el estudio.**

SISTEMA	ENFERMEDAD	FECHA DE INICIO	EN TRATAMIENTO	
		/ /	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> Sí ⁽²⁾
		/ /	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> Sí ⁽²⁾
		/ /	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> Sí ⁽²⁾
		/ /	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> Sí ⁽²⁾
		/ /	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> Sí ⁽²⁾
		/ /	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> Sí ⁽²⁾
		/ /	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> Sí ⁽²⁾
		/ /	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> Sí ⁽²⁾
		/ /	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> Sí ⁽²⁾
		/ /	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> Sí ⁽²⁾

⁽²⁾Reflejar la medicación concomitante en la hoja de "medicación concomitante" que se encuentra al final del CRD

HISTORIA MÉDICA RELEVANTE

¿Ha padecido alguna enfermedad/cirugía mayor relevante? Sí⁽¹⁾ No

⁽¹⁾En caso afirmativo rellene la siguiente tabla. **Aquí se reflejarán aquellas enfermedades v/o cirugía mayor relevantes que el paciente haya sufrido en los últimos 10 años y que, o bien se hayan curado, o se encuentren inactivas o asintomáticas.**

ENFERMEDAD / INTERVENCIÓN	FECHA INICIO	FECHA FIN	EN TRATAMIENTO	
	/ /	/ /	<input type="checkbox"/> NO ⁽³⁾	<input type="checkbox"/> Sí ⁽²⁾
	/ /	/ /	<input type="checkbox"/> NO ⁽³⁾	<input type="checkbox"/> Sí ⁽²⁾
	/ /	/ /	<input type="checkbox"/> NO ⁽³⁾	<input type="checkbox"/> Sí ⁽²⁾
	/ /	/ /	<input type="checkbox"/> NO ⁽³⁾	<input type="checkbox"/> Sí ⁽²⁾
	/ /	/ /	<input type="checkbox"/> NO ⁽³⁾	<input type="checkbox"/> Sí ⁽²⁾

⁽²⁾Reflejar la medicación concomitante en la hoja de "medicación concomitante" que se encuentra al final del CRD

⁽³⁾ Si el paciente interrumpió la medicación en las 4 semanas previas a la inclusión en el estudio reflejar la medicación concomitante en la hoja de "medicación previa"

Visita 0: SELECCIÓN	ENSAYO: ACENO-K-01-2009	Página
CODIGO DEL PACIENTE: [][][][][]		

HEMOGRAMA		Fecha realización: [][]/[][]/[][][]	No realizado: <input type="checkbox"/>
Parámetro	Valor		Comentarios
Hemoglobina		<input type="checkbox"/> NCS <input type="checkbox"/> CS	
Leucocitos		<input type="checkbox"/> NCS <input type="checkbox"/> CS	
Neutrófilos		<input type="checkbox"/> NCS <input type="checkbox"/> CS	
Linfocitos		<input type="checkbox"/> NCS <input type="checkbox"/> CS	
Hematocrito		<input type="checkbox"/> NCS <input type="checkbox"/> CS	
Plaquetas		<input type="checkbox"/> NCS <input type="checkbox"/> CS	

BIOQUÍMICA		Fecha realización: [][]/[][]/[][][]	No realizado: <input type="checkbox"/>
Parámetro	Valor		Comentarios
Glucosa		<input type="checkbox"/> NCS <input type="checkbox"/> CS	
Urea		<input type="checkbox"/> NCS <input type="checkbox"/> CS	
Creatinina		<input type="checkbox"/> NCS <input type="checkbox"/> CS	
Sodio		<input type="checkbox"/> NCS <input type="checkbox"/> CS	
Potasio		<input type="checkbox"/> NCS <input type="checkbox"/> CS	
Calcio		<input type="checkbox"/> NCS <input type="checkbox"/> CS	
Proteínas totales		<input type="checkbox"/> NCS <input type="checkbox"/> CS	
ASAT/GOT		<input type="checkbox"/> NCS <input type="checkbox"/> CS	
ALAT/GPT		<input type="checkbox"/> NCS <input type="checkbox"/> CS	
GGT		<input type="checkbox"/> NCS <input type="checkbox"/> CS	
LDH		<input type="checkbox"/> NCS <input type="checkbox"/> CS	
Fosfatasa alcalina		<input type="checkbox"/> NCS <input type="checkbox"/> CS	
Bilirrubina Total		<input type="checkbox"/> NCS <input type="checkbox"/> CS	
Bilirrubina directa		<input type="checkbox"/> NCS <input type="checkbox"/> CS	
Otro: _____		<input type="checkbox"/> NCS <input type="checkbox"/> CS	
Otro: _____		<input type="checkbox"/> NCS <input type="checkbox"/> CS	

TEST DE EMBARAZO EN ORINA		Fecha realización: [][]/[][][]/[][][]
<input type="checkbox"/> Positivo (+)	<input type="checkbox"/> Negativo (-)	<input type="checkbox"/> NR

HABITOS ALIMENTICIOS.
De todos los alimentos con contenido medio-alto en Vitamina K, especificar la cantidad por semana de ese alimento que el paciente toma. Sólo se marcarán aquellos alimentos que el paciente toma según el esquema posológico incluido por alimento

	Contenido medio	Contenido alto		
VERDURAS FRESCAS	<input type="checkbox"/> Espárragos (ud.) <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1-6 <input type="checkbox"/> 7-12 <input type="checkbox"/> 13-18 <input type="checkbox"/> + 18 	<input type="checkbox"/> Brócoli (ud.) <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1-250 gr <input type="checkbox"/> 251-500 gr <input type="checkbox"/> 501-750 gr <input type="checkbox"/> 751-1000 gr <input type="checkbox"/> +1000 gr 	<input type="checkbox"/> Perejil <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1-25 gr <input type="checkbox"/> 26-50 gr <input type="checkbox"/> 56-75 gr <input type="checkbox"/> 76-100 gr 	
	<input type="checkbox"/> Aguacates (ud.) <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> + 6 	<input type="checkbox"/> Col de Bruselas <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1-250 gr <input type="checkbox"/> 251-500 gr <input type="checkbox"/> 501-750 gr <input type="checkbox"/> 751-1000 gr <input type="checkbox"/> +1000 gr 	<input type="checkbox"/> Nabos (ud.) <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> + 6 	
	<input type="checkbox"/> Guisantes <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1-250 gr <input type="checkbox"/> 251-500 gr <input type="checkbox"/> 501-750 gr <input type="checkbox"/> 751-1000 gr <input type="checkbox"/> +1000 gr 	<input type="checkbox"/> Endivias (ud.) <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> + 6 	<input type="checkbox"/> Berros <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1-250 gr <input type="checkbox"/> 251-500 gr <input type="checkbox"/> 501-750 gr <input type="checkbox"/> 751-1000 gr <input type="checkbox"/> +1000 gr 	
	<input type="checkbox"/> Lechuga verde (ud.) <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> + 6 	<input type="checkbox"/> Espinacas <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1-250 gr <input type="checkbox"/> 251-500 gr <input type="checkbox"/> 501-750 gr <input type="checkbox"/> 751-1000 gr <input type="checkbox"/> +1000 gr 	<input type="checkbox"/> Acelgas (ud.) <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> + 6 	
	<input type="checkbox"/> Repollo (ud.) <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> + 6 	<input type="checkbox"/> Lechuga de hoja roja <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> + 6 	<input type="checkbox"/> Mostaza en grano <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1-3 granos <input type="checkbox"/> 4-6 granos <input type="checkbox"/> 7-10 granos <input type="checkbox"/> + 10 granos 	

HABITOS ALIMENTICIOS.
De todos los alimentos con contenido medio-alto en Vitamina K, especificar la cantidad por semana de ese alimento que el paciente toma. Sólo se marcarán aquellos alimentos que el paciente toma según el esquema posológico incluido por alimento

	Contenido medio	Contenido alto		
GRASAS Y ACEITES	<input type="checkbox"/> Margarina (envase 500gr) <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1/4 envase <input type="checkbox"/> 1/2 envase <input type="checkbox"/> 3/4 envase <input type="checkbox"/> 1 envase <input type="checkbox"/> + 1 envase 	<input type="checkbox"/> Mayonesa (envase 500gr) <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1/4 envase <input type="checkbox"/> 1/2 envase <input type="checkbox"/> 3/4 envase <input type="checkbox"/> 1 envase <input type="checkbox"/> + 1 envase 		
	<input type="checkbox"/> Aceite de Oliva (1 litro) <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1/4 botella <input type="checkbox"/> 1/2 botella <input type="checkbox"/> 3/4 botella <input type="checkbox"/> 1 botella <input type="checkbox"/> + 1 botella 	<input type="checkbox"/> Aceite de Soja (1 litro) <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1/4 botella <input type="checkbox"/> 1/2 botella <input type="checkbox"/> 3/4 botella <input type="checkbox"/> 1 botella <input type="checkbox"/> + 1 botella 		
DEBIDAS VARIAS		<input type="checkbox"/> Té verde (infusión) <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1-3 <input type="checkbox"/> 4-6 <input type="checkbox"/> 7-10 <input type="checkbox"/> + 10 		

Visita 0: SELECCIÓN	ENSAYO: ACENO-K-01-2009	Página
CÓDIGO DEL PACIENTE: _ _ _ _ _		

HABITOS DE TABAQUISMO Y ALCOHOL
<p>¿Ha fumado el paciente alguna vez de forma continuada?</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Sí ⇒ Sigue fumando actualmente <input type="checkbox"/> No ⇒ Fecha retirada definitiva _ _ / _ _ / _ _ </p> <p><input type="checkbox"/> Sí ⇒ Especifique nº de cigarrillos al día _ _ </p>
<p>¿Ha consumido el paciente alguna vez alcohol de forma regular?</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Sí ⇒ Sigue consumiendo <input type="checkbox"/> No ⇒ Fecha abandono del hábito _ _ / _ _ / _ _ </p> <p><input type="checkbox"/> Sí ⇒ Cantidad de alcohol al día _ _ copas de _____</p>

VISITA 1 BASAL

- Elegibilidad del paciente
- Randomización
- Acontecimientos adversos
- Medicación Concomitante
- Enfermedad Concomitante
- Hábitos de tabaquismo y alcohol
- Hábitos Alimenticios
- Muestra para polimorfismos
- Medicación del estudio

Visita 1: BASAL	ENSAYO: ACENO-K-01-2009	Página
CÓDIGO DEL PACIENTE: _ _ _ _ _	Fecha de la Visita: _ _ / _ _ / _ _	

ELEGIBILIDAD DEL PACIENTE		
CRITERIOS DE INCLUSION	SI	NO
Paciente mayor de 18 años.		
Paciente con indicación de iniciar el tratamiento anticoagulante oral durante al menos 3 meses.		
Obtención del consentimiento informado por escrito.		
<i>Si alguna de las preguntas anteriores es contestada como NO. El paciente no podrá participar en este estudio.</i>		

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	SI	NO
Paciente con indicación de tratamiento anticoagulante con un INR objetivo diferente a 2,0-3,0.		
Paciente que no debería ser tratado con acenocumarol a opinión del investigador principal.		
Contraindicación al tratamiento anticoagulante oral con acenocumarol.		
Paciente con alguna enfermedad gastrointestinal que impida la anormal absorción de la vitamina K o del acenocumarol.		
Embarazada o mujer en periodo de lactancia		
Mujer en edad fértil que rehúsa la utilización de algún método anticonceptivo.		
Sospecha de incapacidad de cumplir el tratamiento de forma adecuada o condiciones que limiten su fiabilidad (alcoholismo, drogadicción, ausencia de domicilio, etc.).		
Paciente con una esperanza de vida inferior a 3 meses.		
Ingesta de alcohol superior a 40 gramos diarios.		
<i>Si alguna de las preguntas anteriores es contestada como Sí. El paciente no podrá participar en este estudio.</i>		

Visita 1: BASAL	ENSAYO: ACENO-K-01-2009	Página
CÓDIGO DEL PACIENTE: _ _ _ _	Fecha de la Visita: _ _ / _ _ / _ _	

RELLENAR Y ENVIAR ESTA HOJA CUANDO EL PACIENTE HAYA REALIZADO TODOS LOS PROCEDIMIENTOS DE LA VISITA BASAL Y SE HAYA LLEVADO LA MEDICACIÓN DEL ESTUDIO PARA INICIAR TRATAMIENTO.

CÓDIGO RANDOMIZACIÓN: |_|_|_|_|

- Dosis y fecha inicio acenocumarol: |_|_|, |_|_| mg -- |_|_|/|_|_|/|_|_|
- Dosis y fecha inicio Vit. K: |_|_|, |_|_| ml (|_|_|_|_| µg/día) -- |_|_|/|_|_|/|_|_|

En, _____ a ____ de _____ de 20__

Firma _____
 Fdo. Dr. _____

**ENVIAR A CABYC A LA Att de Elena Petrova o Juan Berges
 Fax: 916 548 969**

Visita 1: BASAL	ENSAYO: ACENO-K-01-2009	Página
CÓDIGO DEL PACIENTE: _ _ _ _		

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

¿Ha experimentado el paciente algún acontecimiento adverso desde la VISITA DE SELECCIÓN?
 No

Si en caso afirmativo completar la página de Acontecimientos Adversos*

**En la visita Basal sólo se recogerán aquellos Eventos Inesperados que se relacionen con los procedimientos específicos derivados de la participación en el ensayo*

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

¿Ha variado la medicación concomitante del paciente desde la VISITA DE SELECCIÓN?
 No

Si en caso afirmativo completar la página de Medicación Concomitante*

ENFERMEDAD CONCOMITANTE

¿Ha experimentado el paciente algún cambio en las enfermedades concomitantes desde la VISITA DE SELECCIÓN?
 No

Si en caso afirmativo completar la página de Acontecimientos Adversos*

HABITOS DE TABAQUISMO Y ALCOHOL

¿Ha experimentado el Paciente algún cambio desde la VISITA ANTERIOR?
 No
 Sí → En caso afirmativo rellenar señalar los cambios introducidos

¿Ha fumado el paciente alguna vez de forma continuada?
 No
 Sí ⇒ Sigue fumando actualmente No ⇒ Fecha retirada definitiva |_|_|/|_|_|/|_|_|
 Sí ⇒ Especifique nº de cigarrillos al día |_|_|

¿Ha consumido el paciente alguna vez alcohol de forma regular?
 No
 Sí ⇒ Sigue consumiendo No ⇒ Fecha abandono del hábito |_|_|/|_|_|/|_|_|
 Sí ⇒ Cantidad de alcohol al día |_|_| copas de _____

Visita 1: BASAL	ENSAYO: ACENO-K-01-2009	Página
CÓDIGO DEL PACIENTE: _ _ _ _ _ _		

OBTENCIÓN DE MUESTRA PARA POLIMORFISMOS <i>(Puede realizarse en la visita basal o en cualquier momento durante la participación del paciente en el estudio)</i>		
¿Ha firmado el Consentimiento Informado? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí → Fecha de obtención _ _ / _ _ _ _ / _ _		
Fecha de extracción: _ _ / _ _ _ _ / _ _	Hora extracción: _ _ : _ _	_ NR
Volumen de sangre extraído: _ _ _ _ ml		
Fecha de envío a Laboratorio de Biología Molecular: _ _ / _ _ _ _ / _ _		
ETIQUETA IDENTIFICATIVA: ESTUDIO ACENO-K-01-2009 CÓDIGO PACIENTE: _ _ _ _ _ _ CÓDIGO RANDOMIZACIÓN: _ _ _ _ FECHA EXTRACCIÓN: _ _ / _ _ _ _ / _ _		
¿Ha experimentado el paciente algún efecto adverso derivado de la extracción? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí → En caso afirmativo rellenar la página de Acontecimientos Adversos		

MEDICACIÓN DEL ESTUDIO		
ACENOCUMAROL (SINTROM®)		
¿El paciente inicia ACENOCUMAROL a una dosis de 3 mg/día? <input type="checkbox"/> Sí ⇒ Fecha primera administración _ _ / _ _ _ _ / _ _ <input type="checkbox"/> No ⇒ Dosis real inicio: _ _ , _ _ mg/día, y motivo _____		
Envase y comprimidos administrados (márquese lo que proceda): <input type="checkbox"/> SINTROM® 1 mg, 60 comprimidos. Número de envases _ _ _ <input type="checkbox"/> SINTROM® 4 mg, 20 comprimidos. Número de envases _ _ _ <input type="checkbox"/> Otros, especifique _____; _ _ _ (dosis); _ _ _ _ comprimidos		
VITAMINA K (FITOMENADIONA) / PLACEBO		
¿Se administra al paciente solución oleosa de Vitamina K/placebo en la visita basal? <input type="checkbox"/> Sí ⇒ Fecha primera administración _ _ / _ _ _ _ / _ _ <input type="checkbox"/> No ⇒ motivo _____		
Volumen administrado (márquese lo que proceda): <input type="checkbox"/> Bote Vitamina K/Placebo 60 cm ³ (Fitomenadiona 100µg/ml). Número de envases _ _ _ <input type="checkbox"/> Otros, especifique _____ Número de lote: _____		

PERIODO DE TITULACIÓN

P. TITULACIÓN	ENSAYO: ACENO-K-01-2009	Página
CÓDIGO DEL PACIENTE: <input style="width: 100%;" type="text"/>		

Titulación de acenocumarol vs índice INR en la fase temprana			
Titulación (Fecha)	INR	Dosis pautada Acenocumarol (mg/día)	Comentarios
1ª <input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	
2ª <input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	
3ª <input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	
4ª <input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	
5ª <input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	
6ª <input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	
7ª <input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	
8ª <input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	
9ª <input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	
10ª <input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	
11ª <input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	
12ª <input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	

PERFIL INR vs ACENOCUMAROL			
¿Se han encontrado valores de 2,0<INR<3,0? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí ⇒ Especificar fecha y valor en que se alcanzó este intervalo por PRIMERA VEZ:			
Fecha	INR	Acenocumarol (mg/día)	Comentarios
<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	
¿Se han encontrado valores de INR>4,0? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí ⇒ Especificar fechas y valores en que se alcanzó este intervalo por PRIMERA VEZ:			
Fecha	INR	Acenocumarol (mg/día)	Comentarios
<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	
¿Se han encontrado valores de 1,8<INR<3,2? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí ⇒ Especificar fechas y valores en que se alcanzó este intervalo TRES VECES:			
Fecha	INR	Acenocumarol (mg/día)	Comentarios
<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	
<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	
<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	

⁽¹⁾ La dosis de Acenocumarol debe ser la misma y será la que se pauté en la fase de seguimiento

VISITA 2

Seguimiento 30 ± 4 días

- Signos vitales
- Determinación INR
- Medicación Concomitante
- Enfermedades Concomitantes
- Hábitos Tabaquismo/Alcohol
- Hábitos alimenticios
- Acontecimientos Adversos
- Medicación estudio

VISITAS NO PROGRAMADAS
¿El paciente ha realizado alguna visita NO PROGRAMADA desde la visita anterior? No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/>
Si <input type="checkbox"/> en caso afirmativo, por favor indique motivo de la visita <input type="checkbox"/> Sospecha de Embarazo <input type="checkbox"/> Nueva titulación de Medicación Anticoagulante <input type="checkbox"/> Fecha de la visita NO PROGRAMADA
COMPLETAR LA PÁGINA DE "NOPRUG" correspondiente

Visita 2: 30 DÍAS	ENSAYO: ACENO-K-01-2009	Pagina
CÓDIGO DEL PACIENTE: <input type="text"/>	Fecha de la Visita: <input type="text"/>	

SIGNOS VITALES
Peso corporal: <input type="text"/> Kg
PAS: <input type="text"/> mmHg PAD: <input type="text"/> mmHg FC: <input type="text"/> lpm

COAGULACIÓN	Fecha realización: <input type="text"/>	No realizado: <input type="checkbox"/>								
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">Parámetro</th> <th style="width: 15%;">Valor</th> <th style="width: 30%;">Si anómalo</th> <th style="width: 25%;">Comentarios</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">INR</td> <td></td> <td><input type="checkbox"/> NCS <input type="checkbox"/> CS</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Parámetro	Valor	Si anómalo	Comentarios	INR		<input type="checkbox"/> NCS <input type="checkbox"/> CS			
Parámetro	Valor	Si anómalo	Comentarios							
INR		<input type="checkbox"/> NCS <input type="checkbox"/> CS								

ACENOCUMAROL. DOSIS PAUTADA
Dosis Acenocumarol prescrita desde la visita anterior: <input type="text"/> mg/semana
Dosis Acenocumarol pautaada desde esta visita: <input type="text"/> mg/semana

MEDICACIÓN CONCOMITANTE
¿Ha variado la medicación concomitante del paciente desde la VISITA ANTERIOR?
No <input type="checkbox"/>
Sí <input type="checkbox"/> en caso afirmativo completar la página de Medicación Concomitante*

ENFERMEDAD CONCOMITANTE
¿Ha experimentado el paciente algún cambio desde la VISITA ANTERIOR?
No <input type="checkbox"/>
Sí <input type="checkbox"/> en caso afirmativo completar la página de Acontecimientos Adversos*

HABITOS DE TABAQUISMO Y ALCOHOL
¿Ha experimentado el Paciente algún cambio desde la VISITA ANTERIOR?
<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Sí → En caso afirmativo rellenar señalar los cambios introducidos
¿Ha fumado el paciente alguna vez de forma continuada?
<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Sí ⇒ Sigue fumando actualmente <input type="checkbox"/> No ⇒ Fecha retirada definitiva <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Sí ⇒ Especifique nº de cigarrillos al día <input type="text"/>
¿Ha consumido el paciente alguna vez alcohol de forma regular?
<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Sí ⇒ Sigue consumiendo <input type="checkbox"/> No ⇒ Fecha abandono del hábito <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Sí ⇒ Cantidad de alcohol al día <input type="text"/> copas de <input type="text"/>

HABITOS ALIMENTICIOS.
De todos los alimentos con contenido medio-alto en Vitamina K, especificar la cantidad por semana de ese alimento que el paciente toma. Sólo se marcarán aquellos alimentos que el paciente toma según el esquema posológico incluido por alimento.

	Contenido medio	Contenido alto	
VERDURAS FRESCAS	<input type="checkbox"/> Espárragos (ud.) <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1-6 <input type="checkbox"/> 7-12 <input type="checkbox"/> 13-18 <input type="checkbox"/> + 18 	<input type="checkbox"/> Brócoli (ud.) <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1-250 gr <input type="checkbox"/> 251-500 gr <input type="checkbox"/> 501-750 gr <input type="checkbox"/> 751-1000 gr <input type="checkbox"/> +1000 gr 	<input type="checkbox"/> Perejil <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1-25 gr <input type="checkbox"/> 26-50 gr <input type="checkbox"/> 56-75 gr <input type="checkbox"/> 76-100 gr 
	<input type="checkbox"/> Aguacates (ud.) <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> + 6 	<input type="checkbox"/> Col de Bruselas <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1-250 gr <input type="checkbox"/> 251-500 gr <input type="checkbox"/> 501-750 gr <input type="checkbox"/> 751-1000 gr <input type="checkbox"/> +1000 gr 	<input type="checkbox"/> Nabos (ud.) <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> + 6 
	<input type="checkbox"/> Guisantes <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1-250 gr <input type="checkbox"/> 251-500 gr <input type="checkbox"/> 501-750 gr <input type="checkbox"/> 751-1000 gr <input type="checkbox"/> +1000 gr 	<input type="checkbox"/> Endivias (ud.) <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> + 6 	<input type="checkbox"/> Berros <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1-250 gr <input type="checkbox"/> 251-500 gr <input type="checkbox"/> 501-750 gr <input type="checkbox"/> 751-1000 gr <input type="checkbox"/> +1000 gr 
	<input type="checkbox"/> Lechuga verde (ud.) <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> + 6 	<input type="checkbox"/> Espinacas <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1-250 gr <input type="checkbox"/> 251-500 gr <input type="checkbox"/> 501-750 gr <input type="checkbox"/> 751-1000 gr <input type="checkbox"/> +1000 gr 	<input type="checkbox"/> Acelgas (ud.) <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> + 6 
	<input type="checkbox"/> Repollo (ud.) <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> + 6 	<input type="checkbox"/> Lechuga de hoja roja <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> + 6 	<input type="checkbox"/> Mostaza en grano <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1-3 granos <input type="checkbox"/> 4-6 granos <input type="checkbox"/> 7-10 granos <input type="checkbox"/> + 10 granos 

HABITOS ALIMENTICIOS.
De todos los alimentos con contenido medio-alto en Vitamina K, especificar la cantidad por semana de ese alimento que el paciente toma. Sólo se marcarán aquellos alimentos que el paciente toma según el esquema posológico incluido por alimento.

	Contenido medio	Contenido alto
GRASAS Y ACEITES	<input type="checkbox"/> Margarina (envase 500gr) <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1/4 envase <input type="checkbox"/> 1/2 envase <input type="checkbox"/> 3/4 envase <input type="checkbox"/> 1 envase <input type="checkbox"/> + 1 envase 	<input type="checkbox"/> Mayonesa (envase 500gr) <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1/4 envase <input type="checkbox"/> 1/2 envase <input type="checkbox"/> 3/4 envase <input type="checkbox"/> 1 envase <input type="checkbox"/> + 1 envase 
	<input type="checkbox"/> Aceite de Oliva (1 litro) <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1/4 botella <input type="checkbox"/> 1/2 botella <input type="checkbox"/> 3/4 botella <input type="checkbox"/> 1 botella <input type="checkbox"/> + 1 botella 	<input type="checkbox"/> Aceite de Soja (1 litro) <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1/4 botella <input type="checkbox"/> 1/2 botella <input type="checkbox"/> 3/4 botella <input type="checkbox"/> 1 botella <input type="checkbox"/> + 1 botella 
BEBIDAS VARIAS		<input type="checkbox"/> Té verde (infusión) <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1-3 <input type="checkbox"/> 4-6 <input type="checkbox"/> 7-10 <input type="checkbox"/> + 10 

Visita 2: 30 DÍAS	ENSAYO: ACENO-K-01-2009	Página
CÓDIGO DEL PACIENTE: _ _ _ _		

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS
¿Ha experimentado el paciente algún acontecimiento adverso desde la VISITA ANTERIOR ?
No _
Sí _ <i>en caso afirmativo completar la página de Acontecimientos Adversos</i>

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS ASOCIADOS A PROCESOS HEMORRÁGICOS
¿Ha experimentado el paciente algún PROCESO HEMORRÁGICO desde la VISITA ANTERIOR ?
No _
Sí _ <i>en caso afirmativo completar la página de Acontecimientos Adversos CON TODOS LOS DATOS Y, ADICIONALMENTE ESTOS DATOS:</i>
Fecha inicio Hemorragia: _ _ / _ _ / _ _
Tipo de Hemorragia:
<input type="checkbox"/> Mayor
<input type="checkbox"/> Menor
<input type="checkbox"/> Otra, especifique _____

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS ASOCIADOS A PROCESOS TROMBOEMBÓLICOS
¿Ha experimentado el paciente algún PROCESO TROMBOEMBÓLICO desde la VISITA ANTERIOR ?
No _
Sí _ <i>en caso afirmativo completar la página de Acontecimientos Adversos CON TODOS LOS DATOS Y, ADICIONALMENTE ESTOS DATOS:</i>
Fecha inicio Tromboembolismo: _ _ / _ _ / _ _
Tipo de Tromboembolismo:
<input type="checkbox"/> Arterial
<input type="checkbox"/> Venoso
<input type="checkbox"/> Otra, especifique _____

Visita 2: 30 DÍAS	ENSAYO: ACENO-K-01-2009	Página
CÓDIGO DEL PACIENTE: _ _ _ _		

VITAMINA K/ PLACEBO
CUMPLIMIENTO
¿Ha devuelto el paciente la solución de Vitamina K/placebo restante administrada en la visita anterior?
<input type="checkbox"/> No ⇒ Motivo _____
<input type="checkbox"/> Sí ⇒ En caso afirmativo apuntar:
Z = _ _ volumen administrado en la visita anterior
Y = _ _ volumen devuelto en la visita actual
$\% = 100 \times \frac{Z - Y}{W}$
W = _ _ volumen teórico administrado:
W = 1 (ml tomado al día) x _ _ días transcurridos desde la visita anterior
Cumplimiento = _ _ %

ADMINISTRACIÓN
¿Se le administra un bote nuevo de solución de Vitamina K/Placebo?
<input type="checkbox"/> No ⇒ Motivo _____
<input type="checkbox"/> Sí ⇒ En caso afirmativo especifique:
_ _ _ número de Randomización
_ _ _ volumen administrado
_ _ / _ _ / _ _ fecha

VISITA NO PROGRAMADA

Visita : NOPROG 1	ENSAYO: ACENO-K-01-2009	Página
CÓDIGO DEL PACIENTE: [][][][][]	Fecha visita [][]/[][][]/[][][]	

SIGNOS VITALES		
Peso corporal: [][][][] Kg		
PAS: [][][][] mmHg	PAD: [][][][] mmHg	FC: [][][][] lpm

COAGULACIÓN		Fecha realización: [][]/[][][]/[][][]	No realizado: <input type="checkbox"/>
Parámetro	Valor	Si anómalo	Comentarios
INR		<input type="checkbox"/> NCS <input type="checkbox"/> CS	

ACENOCUMAROL. DOSIS PAUTADA	
Dosis Acenocumarol prescrita desde la visita anterior: [][][], [][] mg/semana	
Dosis Acenocumarol pautaada desde esta visita: [][][], [][] mg/semana	

TEST DE EMBARAZO EN ORINA		Fecha realización: [][]/[][][]/[][][]
<input type="checkbox"/> Positivo (+)	<input type="checkbox"/> Negativo (-)	<input type="checkbox"/> NR

LAS VISITAS NO PROGRAMADAS SE RELLENARÁN CUANDO EL PACIENTE ACUDA A VER AL INVESTIGADOR DEL ESTUDIO PARA:

- CAMBIO DE DOSIS DE MEDICACIÓN ANTICOAGULANTE
- SOSPECHA DE EMBARAZO

EL RESTO DE PROCEDIMIENTOS SE RECOGERÁN EN LA SIGUIENTE VISITA PROGRAMADA.

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES

INFORME DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES				
A RELLENAR POR CABYC				
Fecha de recepción: ____ / ____ / ____ <small style="display: block; text-align: center;">Día Mes Año</small>			Número de SAE asignado por Farmacovigilancia: _____	
1. INFORMACIÓN GENERAL				
<input type="checkbox"/> Inicial <input type="checkbox"/> Seguimiento				
Nombre del Investigador: _____				
Nombre informador (en caso de ser diferente del investigador): _____				
Teléfono: _____			Fax: _____	
Dirección: _____				
País: _____			Email: _____	
2. INFORMACIÓN DEL PACIENTE				
Código del paciente: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		Iniciales: ____ / ____ / ____		
Altura: ____ cm		Peso: ____ Kg		Sexo: <input type="checkbox"/> Hombre <input type="checkbox"/> Mujer
Fecha de nacimiento*: ____ / ____ / ____				
3. PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN				
<i>Para estudios ciegos, introducir PI por protocolo</i>				
Producto en investigación: _____			Indicación: _____	
Número de randomización: _____			Lote: _____	
Vía de administración: <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> SC <input type="checkbox"/> VO <input type="checkbox"/> Otra, especificar: _____				
Administración del producto en investigación				
<small>Dosis</small>	<small>Unidad</small>	<small>Frecuencia</small>	<small>Fecha de inicio*</small>	<small>Fecha de fin*</small>
_____	_____	_____	____ / ____ / ____	____ / ____ / ____
_____	_____	_____	____ / ____ / ____	____ / ____ / ____
_____	_____	_____	____ / ____ / ____	____ / ____ / ____
Ciego a la vez del AA: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Código abierto <input type="checkbox"/> N/A (El PI aún no se ha administrado)				
Abierto por el investigador: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No En caso afirmativo, fecha*: ____ / ____ / ____				
4. ACCIÓN TOMADA EN RELACIÓN AL PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN				
<input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/> Ninguna/Continúa <input type="checkbox"/> Se retira el PI permanentemente debido a este AA				
<input type="checkbox"/> Reducción*: ____ / ____ / ____		¿Continúa el AA? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido		
<input type="checkbox"/> Discontinuación*: ____ / ____ / ____		¿Continúa el AA? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido		
<input type="checkbox"/> Reanudación*: ____ / ____ / ____		¿Continúa el AA? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido		

INFORME DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES			
5. ACONTECIMIENTO ADVERSO (AA diagnóstico/signos/síntomas)	1. AA:	2. AA:	3. AA:
Fecha de inicio*:	___/___/___	___/___/___	___/___/___
Fecha de resolución*:	___/___/___	___/___/___	___/___/___
Duración si es inferior a 24 horas	___ horas	___ horas	___ horas
GRAVEDAD			
Leve	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Moderado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Severo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SERIEDAD			
Muerte (1)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La vida del paciente ha estado en peligro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prolongación hospitalización (2)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Incapacidad permanente o significativa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anomalia congénita/defecto nacimiento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otra condición clínicamente relevante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RELACIÓN CON EL PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN			
No relacionado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Poco relacionado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Posiblemente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Probablemente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RESULTADO			
Desconocido	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Muerte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Continúa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Resuelto sin secuelas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Resuelto con secuelas	Especificar: <input type="checkbox"/>	Especificar: <input type="checkbox"/>	Especificar: <input type="checkbox"/>
Se requiere terapia para el AA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido En caso afirmativo, especificar: _____	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido En caso afirmativo, especificar: _____	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido En caso afirmativo, especificar: _____
(1) En caso de muerte, fecha de la muerte*: ___/___/___ Se le practicó autopsia: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Causa de la muerte: _____			
(2) En caso de hospitalización o prolongación de la hospitalización: ¿Ha sido el paciente dado de alta en el momento de finalización del estudio? Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Inicio: ___/___/___ Fin: ___/___/___			

INFORME DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES							
6. DESCRIPCIÓN DEL ACONTECIMIENTO ADVERSO							
Descripción detallada del Acontecimiento Adverso:							
Pruebas relevantes / procedimientos / pruebas de laboratorio que confirmen el AA:							
7. HISTORIA MÉDICA							
Descripción de la afección o factores de riesgo que sean clínicamente relevantes para la evaluación del acontecimiento adverso y/o la causa del acontecimiento:							
Historia	Fecha de inicio*	Fecha de fin* (Cont.)	Sospechoso				
	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. MEDICACIÓN CONCOMITANTE							
Excluir la medicación para tratar el AAG							
Nombre	Dosis y frecuencia	Vía	Indicación	Fecha de inicio*	Fecha fin*	Sospechoso	
				___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
				___/___/___	Continúa <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
				___/___/___	Continúa <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
				___/___/___	Continúa <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
				___/___/___	Continúa <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
				___/___/___	Continúa <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
				___/___/___	Continúa <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
				___/___/___	Continúa <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
				___/___/___	Continúa <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

INFORME DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES

9. CUALQUIER OTRO CRITERIO (S) DE CAUSALIDAD

Marcar cualquier otro factor que en su opinión ha contribuido a este AA

- Enfermedad bajo estudio
- Procedimiento no relacionado con el protocolo, especificar: _____
- Procedimiento relacionado con el protocolo, especificar: _____
- Otros, especificar: _____

10. FIRMA

Firma del Investigador / informador:

Fecha del informe:

____/____/____