



UNIVERSIDAD PRIVADA NORBERT WIENER
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE TECNOLOGÍA MÉDICA
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

**“REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LA INFLUENCIA DEL JUGO DE
POMELO SOBRE LA RAZÓN NORMALIZADA INTERNACIONAL
(INR) EN PACIENTES ANTICOAGULADOS”**

**TRABAJO DE SUFICIENCIA PROFESIONAL PARA OPTAR EL
TÍTULO DE LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA EN
LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA**

Presentado por:

Bachilleres:
VARGAS MACHUCA VERA, LUIS ENRIQUE
MELGAREJO GONZALES, MARYCARMEN

LIMA – PERÚ
2017

DEDICATORIA

Este trabajo se lo dedicamos a Dios por bendecirnos y darnos la fortaleza de alcanzar nuestras metas. A nuestros padres por apoyarnos en nuestra carrera y ser nuestro motor y motivo de salir cada día adelante.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a nuestros padres por depositar su confianza en nosotros, valorando el sacrificio que día a día hicieron.

Agradecemos a nuestra casa de estudios por brindarnos conocimientos y así podernos desarrollar en las distintas áreas de aplicación siendo un profesional exitoso.

ASESOR

JURADO

presidente: Mg Juan Carlos Benites Azabache

secretario: Lic. Cesar Augusto Plasencia Vega

Vocal: Lic. Pedro Alfonso Mengole Amaya

ÍNDICE

RESUMEN	i
SUMMARY	ii
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	10
1.1 Justificación.....	12
1.2. Objetivo.....	13
CAPÍTULO II: MÉTODOS	14
2.1. Criterios de Elegibilidad.....	14
2.2. Fuentes de información.....	14
2.3. Búsqueda.....	16
2.4. Selección de los estudios.....	19
2.5. Riesgo de sesgo en los estudios individuales.....	19
CAPÍTULO III: RESULTADOS	21
3.1. Selección de estudios.....	21
3.2. Características de los estudios.....	23
3.3. Evaluación de la calidad.....	24
3.4. Síntesis de los resultados.....	27
CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN	29
4.1. Resumen de la evidencia.....	29
4.2. Limitaciones.....	39
4.3. Conclusiones.....	30
CAPÍTULO V: FINANCIAMIENTO	31
REFERENCIAS	32
ANEXOS	34

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.....	15
Tabla 2.....	17-18
Tabla 3.....	20
Tabla 4.....	23
Tabla 5.....	24-26

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1.....	22
Gráfico 2.....	27

RESUMEN

Objetivos: Establecer la influencia del jugo de pomelo sobre los valores de razón normalizada internacional (INR), en pacientes con anticoagulantes orales.

Métodos: Para la elaboración de la revisión sistemática se realizaron búsquedas en PUBMED, LILACS, BIBLIOTECA VIRTUAL DE SALUD, TRIPDATABASE los cuales evalúan la influencia del jugo de pomelo sobre los valores de INR en pacientes con anticoagulantes orales, se elaboró una estrategia de búsqueda, utilizando las palabras clave, operadores booleanos, truncamientos, entre otros.

Resultados: Se encontraron 15 artículos originales para la evaluación de acuerdo a los criterios de inclusión y riesgo de sesgo que alcanzaron por encima del 60%, del check list elaborado por CASPe, se quedó con dos (02) artículos, para realizar la revisión sistemática.

Conclusiones: El consumo de jugo de pomelo durante el tratamiento con anticoagulantes, incrementa los valores del INR, en razón a que este actúa inhibiendo el CYP3A4, alterando el metabolismo de los anticoagulantes, aunque el verdadero efecto clínico es a menudo debatido. los estudios controlados apropiados son necesarios para determinar completamente si existe una relación causal.

Palabras Claves: jugo de pomelo, anticoagulante, razón normalizada internacional.

SUMMARY

OBJECTIVE: To establish the influence of grapefruit juice on the values of international normalized ratio (INR) in patients with oral anticoagulants.

METHODS: For the elaboration of the systematic review we searched PUBMED, LILACS, VIRTUAL HEALTH LIBRARY, TRIPDATABASE which evaluated the influence of grapefruit juice on the INR values in patients with oral anticoagulants, a search strategy was developed, using the keywords, Boolean operators, truncations, among others.

RESULTS: We found 15 original articles for the evaluation according to the criteria of inclusion and risk of bias that reached over 60%, from the check list elaborated by CASPe, was left with two (02) articles, to carry out the systematic review.

CONCLUSIONS: The consumption of grapefruit juice during the treatment with anticoagulants increases the INR values, because it acts by inhibiting CYP3A4, altering the metabolism of anticoagulants, although the true clinical effect is often debated. Appropriate controlled studies are necessary to determine completely if there is a causal relationship.

KEYWORDS: grapefruit juice, anticoagulant, international normalized ratio

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

El manejo de la anticoagulación oral durante las décadas recientes se ha basado en la efectividad probada de la warfarina para prevenir la morbilidad y mortalidad en pacientes que requieren terapia anticoagulante. A pesar de los controles seriados y la monitorización rigurosa, en los estudios clínicos sólo es posible mantener a los pacientes en rangos terapéuticos cerca de dos tercios del tiempo y en la práctica cotidiana menos de 50% de este¹. Tradicionalmente se ha considerado difícil el manejo de los pacientes anticoagulados, debiendo valorar siempre el riesgo individual de hemorragia². Teniendo en cuenta circunstancias como la necesidad de monitorización estricta con tiempo de protrombina e INR, el rango terapéutico estrecho, la variabilidad de la respuesta entre los pacientes, la cantidad notoria de interacciones farmacológicas y la necesidad de transición con heparinas para múltiples condiciones clínicas que implican hospitalización previa y días adicionales en la clínica mientras se logran nuevamente niveles terapéuticos, se plantea la necesidad de uso de recientes alternativas farmacológicas que mejoren la efectividad, la seguridad y faciliten el manejo del paciente con anticoagulación oral^{3,4}.

La warfarina ha mostrado en forma consistente ser altamente efectiva y hoy en día es utilizada por millones de personas en todo el mundo en pacientes con fibrilación auricular, enfermedad tromboembólica venosa, prótesis mecánica valvular y otras condiciones⁵. Otro antiagregante plaquetario como clopidogrel o ticagrelor son ampliamente utilizados para prevenir la trombosis arterial y mejorar

el pronóstico, en particular después de síndrome coronario agudo con angioplastia⁶. Tanto el ticagrelor como la warfarina, sufre extenso metabolismo por CYP3A4 y CYP3A5⁷.

El Jugo de pomelo es consumido a menudo por individuos más de 45 años de edad, una edad en la que es común el uso de medicamentos cardiovasculares como agentes antiplaquetarios⁸. Este jugo es conocido por su capacidad inhibir el CYP3A4⁹. Un solo vaso de jugo de toronja o pomelo entero tiene una potencia suficiente para causar una interacción clínicamente significativa de farmacocinética¹⁰. Por consiguiente, jugo de toronja aumenta marcadamente las concentraciones plasmáticas de varios sustratos de CYP3A4 como felodipina, simvastatina entre otros¹¹.

1.1 JUSTIFICACIÓN

El presente trabajo busca integrar artículos científicos para dar a conocer la influencia del jugo de pomelo sobre el INR en pacientes anticoagulados. Para determinar la dosis de medicamento más adecuada para estos pacientes se usa la Relación Normalizada Internacional (INR). El jugo de pomelo actúa inhibiendo el CYP3A4 llevando a que el valor del INR se altere, llegando a aumentar el riesgo de episodios hemorrágicos. En la presente revisión sistemática se seleccionaron estudios de metodología clínica aleatorizada teniendo como propósito de comunicar los efectos adversos y así los pacientes estén advertidos ante la posible situación.

1.2. OBJETIVOS

La presente revisión sistemática tiene como objetivo: Determinar la influencia del jugo de pomelo sobre los valores de ÍNDICE DE RATIO NORMALIZADO (INR) ,en pacientes con anticoagulantes orales. Con la finalidad de responder a la siguiente pregunta: ¿Cuál será la influencia del jugo de pomelo sobre los valores del INR, en pacientes con anticoagulantes orales?

CAPÍTULO II

MÉTODOS

2.1. Criterios de Elegibilidad

La información obtenida de los diferentes estudios pasó por un proceso de selección, con el fin de aprobar o no la condición requerida del mismo. A su vez empleamos los siguientes criterios de elegibilidad:

- Estudios publicados con una antigüedad de 10 años.
- Estudio que cumplan con un mínimo de 60% luego de su revisión empleando la escala creada por Caspe.
- Estudios realizados en seres humanos.

2.2. Fuentes de información

Se realizó una revisión sistemática de las diferentes fuentes para determinar la influencia de jugo de pomelo sobre el INR en pacientes anticoagulados.

Se realizó una búsqueda de los diferentes artículos durante los meses de noviembre y diciembre del 2016 incluyendo publicaciones desde el 2006 hasta la actualidad. **(tabla 1)**

Tabla 1. Fuentes de información

Fuente de Información	Enlace web	Tipo	Accesibilidad	Propietario / Administrador
PUBMED	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	Motor de búsqueda y base de datos	Libre	Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos
TRIP DATABASE	https://www.tripdatabase.com	Motor de búsqueda y base de datos	Libre	Turning Research Into Practice
SciELO - Scientific Electronic Library Online	http://www.scielo.org/	Motor de búsqueda y base de datos	Libre	FAPESP - Fundación de Apoyo a la Investigación del Estado de Sao Paulo y BIREME - Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud.
LILACS	http://lilacs.bvsalud.org/	Índice bibliográfico de la producción científica y técnica en Ciencias de la Salud	Libre	Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud
Google Académico	https://scholar.google.com/	Búsqueda de datos multidisciplinaria y de investigación	Libre	Multinacional estadounidense Alphabet Inc.

2.3. Búsqueda

La búsqueda se inició con las palabras claves que fueron: pomelo, INR y pacientes anticoagulados en el descriptor de palabras DeCS. Se realizaron búsquedas electrónicas de artículos originales en las bases de datos: PubMed, Tripdatabase, Lilacs, Scielo, Google Académico. **(tabla 2)**

La búsqueda se limitó a estudios revision desde el año 2006 hasta la actualidad, debido a los criterios de elegibilidad, estudios publicados en los últimos 10 años sin restricción de idiomas ya sea inglés o portugués.

Los términos o palabras claves que se utilizaron fueron: jugo de pomelo, pacientes con anticoagulantes orales e INR. Para ello fueron de utilidad los operadores booleanos AND para incluir todos los registros de búsqueda, el operador OR para registrar cualquiera de los términos en específico y por último el operador NOT para registrar el primer término de búsqueda más no el segundo.

Tabla 2. Búsqueda

Base de datos / fuentes	Estrategias	Entrada
PUBMED	Búsqueda de estudios con palabras clave: INR, citrus paradisi, warfarin, anticoagulantes, pomelo, en los últimos 10 años, todo tipo de estudios.	("international normalized ratio"[MeSH Terms] OR ("international"[All Fields] AND "normalized"[All Fields] AND "ratio"[All Fields]) OR "international normalized ratio"[All Fields] OR "inr"[All Fields]) AND ("citrus paradisi"[MeSH Terms] OR ("citrus"[All Fields] AND "paradisi"[All Fields]) OR "citrus paradisi"[All Fields])
TRIPDATABASE	Búsqueda de estudios con palabras clave: INR, citrus paradisi, warfarin, anticoagulantes, pomelo, en los últimos 10 años, todo tipo de estudios.	(title:pomelo)(title:warfarin)(INR)

Base de datos / fuentes	Estrategias	Entrada
SciELO - Scientific Electronic Library Online	Búsqueda de estudios con palabras clave: INR, citrus paradisi, warfarin, anticoagulantes, pomelo.	((((citrus paradisi)) OR (inr))) AND (warfarin)
LILACS	Búsqueda de estudios con palabras clave: INR, citrus paradisi, warfarin, anticoagulantes, pomelo, en los últimos 10 años, todo tipo de estudios.	citrus paradisi OR warfarin AND (instance:"regional") AND (db:"LILACS") AND (instance:"regional") - (tw:(citrus paradisi)) AND (tw:(physical exercise)) AND (tw:(warfarin)) AND (instance:"regional")
Google Académico	Búsqueda de estudios con palabras clave: INR, citrus paradisi, warfarin, anticoagulantes, pomelo, en los últimos 10 años, todo tipo de estudios.	(CITRUS PARADISI) AND(ANTICOAGULANT) AND (WARFARIN)AND (TICAGRELOR)

2.4. Selección de los estudios

Los artículos fueron seleccionados de acuerdo al título, siguiendo los resúmenes y finalmente las copias en texto completo. Se eligieron sólo los artículos cuya metodología sea de revisión sistemática, en donde se evidenció la interacción del jugo de pomelo sobre el INR en pacientes anticoagulados y haber sido publicados en los últimos 10 años.

Se excluyeron los artículos que utilizaron otros instrumentos de medición y artículos que utilizaron otra variable como jugo de arándano, jugo de limón y hortalizas peruanas.

2.5. Riesgo de sesgo en los estudios individuales

El riesgo de sesgo fue determinado mediante una evaluación de la calidad metodológica propuesto en el PROGRAMA DE LECTURA CRÍTICA CASPe. Esta evaluación es un componente esencial de la revisión a fin de arrojar conclusiones fiables sobre los efectos de una intervención.

Está compuesta por 10 ítems (**Tabla N°3**), en donde cada ítem fue clasificado como positivo (SI) si era bien descrito el artículo, negativo (NO) cuando el ítem no lo era y (NO SE) cuando no es ninguno de los casos anteriores.

Tabla N°3 : Escala de CASPe para estudios con diseño de revision sistematica

PREGUNTAS	SI	NO
1. ¿Se hizo una revisión sobre un tema claramente definido?		
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?		
3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?		
4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?		
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado”, ¿era razonable hacer eso?		
6. ¿Cual es el resultado global de la revisión?		
7. ¿Cual es la precisión del resultado/s?		
8. ¿Se puede aplicar los resultados en tu medio?		
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?		
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?		

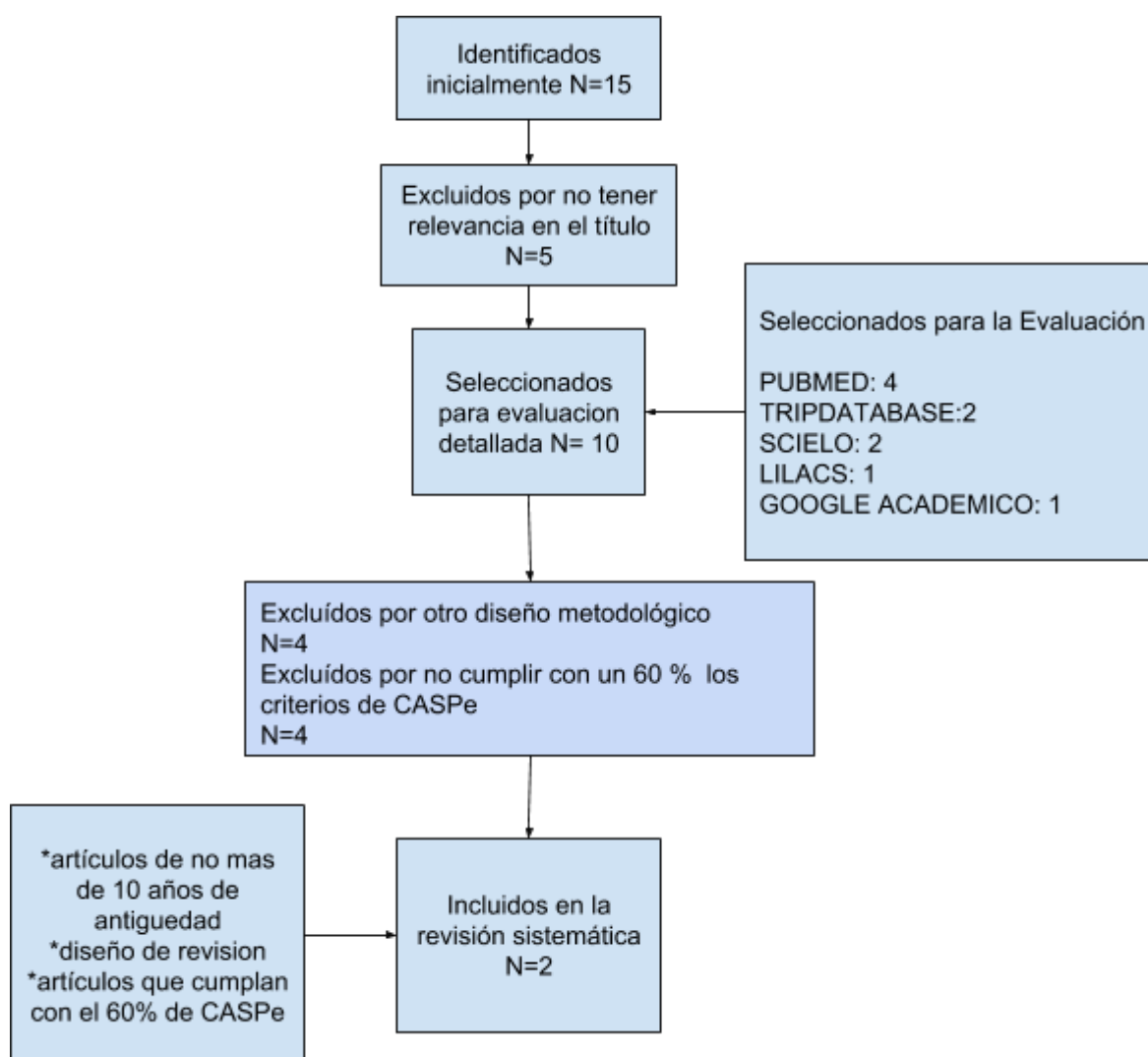
CAPÍTULO III

RESULTADOS

3.1 Selección de estudios

En la búsqueda electrónica inicial se seleccionaron 15 artículos científicos siendo descartados 5 por no presentar relevancia en el título, seleccionando inicialmente 10 artículos, los cuales fueron evaluados para mantener la calidad de los mismos, quedando solamente 2 que cumplieron con los criterios de inclusión. Fueron excluidos: 4 por no desarrollar la metodología de revisión de Casos y 4 que no cumplieron con alcanzar más del 60% en la escala CASPE. **(Gráfico 1)**

Gráfico N°1. Selección de estudios



3.2 Características de los estudios

Se utilizaron artículos de Revisión de casos, (**Tabla N°4**) entre los años 2006 y 2016 de los cuales fueron elegidos 2 estudios para ser incluidos en la presente revisión. De este modo se logra evidenciar la influencia del jugo de pomelo sobre los valores de razón normalizada internacional (INR), en pacientes con anticoagulantes orales.

Tabla N°4: Características de los estudios

Autor y año	Título	Población	Intervención	Resultados (Outcome)
Brandin H, et al. año 2007	Los efectos adversos de productos de extracto de semilla de pomelo artificiales en pacientes tratados con warfarina.	Una pareja en tratamiento de por vida con warfarina.	Se les administró algunas gotas del GSE durante 3 días	Los productos de GSE son responsables del aumento en el valor INR de 7.9 en la mujer y 5.9 en el varón. Disminuyendo a 2.2 después de los tres días de suspender los productos GSE
Andrew B Bodifor et al año 2013	Cociente normalizado internacional elevada con el consumo de pomelo y el uso de warfarina	Paciente de 65 años de edad, con aleteo auricular paroxística documentada desde hace 10 años.. Además de aleteo auricular, se ha documentado la insuficiencia cardíaca congestiva sistólica hiperlipidemia (controlado), hipertensión (no controlada).	Su dosis de warfarina se aumentó de 5 mg los días viernes y 10 mg de sábado a jueves (65 mg / semana) a 10 mg al día (70 mg / semana). El único cambio fue la introducción de pomelo en su dieta	su INR de 1,7 aumentó a 4,77,

3.3 Evaluación de calidad

Para evaluar la calidad de los 2 artículos científicos seleccionados en la presente revisión sistemática se empleó una versión modificada de la escala creada por Caspe, compuesta por 10 ítems (**Tabla N°5**) realizando así la lectura crítica de la evidencia clínica.

Tabla N°5: Evaluación de la calidad

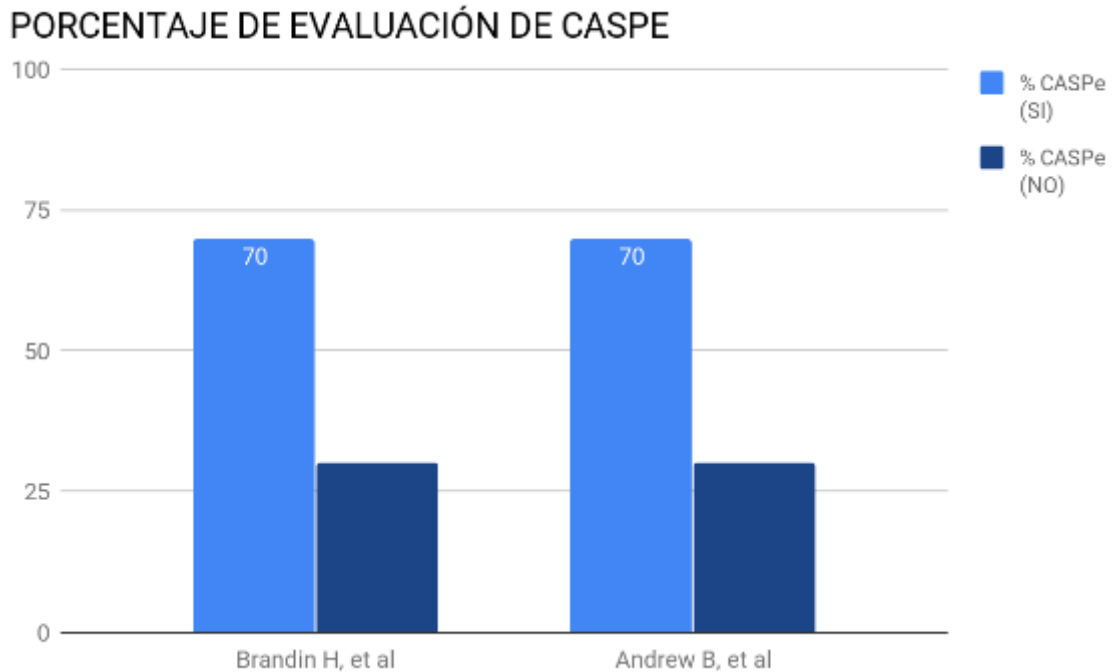
PREGUNTAS	Brandin H, et al. año 2007	Andrew B Bodifor et al año 2013
1. ¿Se hizo una revisión sobre un tema claramente definido?	SI	SI
	El propósito del presente estudio fue determinar la composición de una selección de productos comerciales de GSE disponibles en el mercado sueco y evaluar su efecto sobre la actividad del CYP2C9 in vitro.	La toronja puede afectar el metabolismo de una variedad de medicamentos a través del sistema enzimático del citocromo P450 localizado en el intestino delgado y el hígado
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?	SI	SI
	La investigación fue iniciada por dos informes espontáneos sobre reacciones adversas recibidas por la MPA. Los informes describieron a dos pacientes, una pareja casada, ambos durante el tratamiento de por vida con warfarina	Se han publicado estudios clínicos limitados que han investigado la posible interacción con el jugo de toronja y la warfarina

Tabla Nº5: Evaluación de la calidad

PREGUNTAS	Brandin H, et al. año 2007	Andrew B Bodifor et al año 2013
3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	SI	SI
	Se han estudiado previamente las interacciones entre los tensioactivos y el sistema CYP en peces de <i>Prochilodus scrofa</i> , y se ha planteado la hipótesis de que los compuestos con propiedades tensioactivas son capaces de inactivar los componentes del sistema CYP. Coates y Flood muestran que la BTC puede inhibir receptores de acetilcolina nicotínicos neuronales recombinantes humanos $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$ en occitos de <i>Xenopus</i> .	En un pequeño ensayo controlado, 10 hombres estabilizados con warfarina ingirieron 3 vasos de 8 onzas de jugo de toronja por día durante una semana. En otro pequeño estudio, se administró extracto de semilla de toronja (GSE) durante 3 días a 2 pacientes con warfarina durante toda la vida.
4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	SI	NO SE
	Está bien reconocido que los modelos in vitro, como el que se utiliza en este estudio, pueden utilizarse para estimar el riesgo de interacciones clínicas de fármacos.	
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	NO SE	SI
		La información presentada en este caso se suma a la literatura actual, ya que se refiere a las interacciones entre fármacos y alimentos con warfarina y podría ayudar a los médicos cuando se realiza el asesoramiento del paciente de la medicación
6. ¿Cual es el resultado global de la revisión?	SI	SI
	Nuestros resultados muestran que el producto GSE contiene BTC y este inhibe fuertemente la actividad CYP2C9 in vitro.	Si bien es imposible decir con certeza que el consumo de toronja fue la causa definitiva del INR elevado, puede ser prudente considerar el seguimiento en pacientes con warfarina que desean comer pomelo

PREGUNTAS	Brandin H, et al. año 2007	Andrew B Bodifor et al año 2013
7. ¿Cual es la precisión del resultado/s?	NO	NO
8. ¿Se puede aplicar los resultados en tu medio?	SI	SI
	Por lo tanto, creemos que esta evaluación in vitro del potencial de inhibición del producto GSE junto con el informe clínico, presenta suficientes datos para sugerir con cautela si este producto se administra con warfarina	Los médicos deben instruir a los pacientes y evitar el pomelo por completo si se observan elevaciones en el INR
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	NO	NO
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	SI	SI
	Estos casos ilustran el riesgo potencial de la auto-medicación a base de hierbas en incluso pacientes controlados que reciben instrucciones continuas sobre el tratamiento con warfarina	Los estudios controlados apropiados son necesarios para determinar completamente si existe una relación causal
PUNTAJE DE SI/NO-NOSE	7:3	7:3
TOTAL %	70%	70%

Gráfico N°2. Evaluación de la Calidad



3.4 Síntesis de los resultados

Se seleccionaron 10 estudios de los 15 artículos buscados de los cuales dos fueron encontrados elegibles para ser incluidos en la presente revisión (**Tabla N°6**)

De este modo, en los dos estudios se logró evidenciar la interacción del jugo de pomelo sobre el INR en pacientes anticoagulados.

Tabla N°6: Síntesis de Resultados

Autor y año	Propósito	Población	Intervención y Medición	Resultados
Brandin H, et al. año 2007	El objetivo de este artículo fue investigar efecto adverso que causa el extracto de semilla de Pomelo(GSE) en pacientes con tratamiento de warfarina.	Una pareja. El hombre de 58 años de edad tenía un reemplazo de válvula aórtica y la esposa de 54 años de edad fue tratada por 4 años con warfarina debido a la trombosis venosa profunda recurrente de la pierna izquierda.	Se les administró algunas gotas del GSE durante 3 días, al término se evaluaron su INR.	Los productos de GSE son responsables del aumento en el valor INR en los pacientes tratados con warfarina.
Andrew B Bodifor et al año 2013	Este artículo tuvo como propósito evidenciar la interacción del jugo de pomelo con la terapia anticoagulante y sus valores de INR	Paciente de 65 años de edad, con aleteo auricular paroxística documentada desde hace 10 años.. Además de aleteo auricular, se ha documentado la insuficiencia cardíaca congestiva sistólica hiperlipidemia (controlado), hipertensión (no controlada)	Su dosis de warfarina se aumentó de 5 mg los días viernes y 10 mg de sábado a jueves (65 mg / semana) a 10 mg al día (70 mg / semana). El único cambio fue la introducción de pomelo en su dieta. y dos semanas más tarde se realizó venopunción para evaluar su INR	El perfil farmacocinético y el efecto del zumo de pomelo / toronja en CYP3A4 hace una interacción con la warfarina sin duda plausibles, a pesar de que el verdadero efecto clínico a menudo se debate. Los médicos deben indicar a los pacientes a evitar el pomelo por completo si se observan elevaciones en el INR.

CAPÍTULO IV

DISCUSIÓN

4.1 Resumen de evidencia

Ambos artículos muestran una alta correlación, pero de todos modos se recomienda realizar más estudios.

El primer artículo según Brandin H, et al. año 2007 se inició en respuesta a un informe de fármaco-vigilancia sobre dos pacientes en tratamiento con warfarina continua que respondieron con un incremento en el valor de INR después de la ingesta del extracto de semilla de pomelo. Los resultados muestran que el producto GSE contiene BTC, y que BTC inhibe fuertemente la actividad de CYP2C9 in vitro. Se reconoce bien que modelos in vitro, como el utilizado en este estudio, pueden utilizarse para estimar el riesgo de interacciones existentes.

Finalmente el segundo artículo según Andrew B Bodifor et al año 2013 muestra un incremento del INR con solo aumentar la dosis en un 8 % en una semana. Solo se manifestó que el único cambio fue la introducción de pomelo en su dieta (una toronja al día, por tres días durante una semana antes de la prueba del INR). la dosis primaria fue de 65mg /semana y su INR fue de 1.7. la segunda dosis fue de 70mg / semana y su INR resultante fue de 4.77.

4.2 Limitaciones

Las limitaciones que se tuvo para la presente revisión sistemática fueron:

- El acceso restringido a artículos científicos en texto completo, que en algunos casos solo eran accesibles previa suscripción y pago de membresía a determinadas revistas científicas.
- La mayoría de artículos se encontraron en los idiomas inglés y portugués los cuales se tradujeron para su entendimiento.

4.3 Conclusiones

La interacción del jugo de pomelo con la warfarina, como principal anticoagulante en la presente terapia, se encuentra aún en debate. Si bien es cierto se conoce que el pomelo interviene en la inhibición del CYP3A4, principal enzima para el metabolismo de la warfarina, los diferentes productos y cantidades de jugo de pomelo que se utilizan en los estudios y las variaciones en la expresión del CYP3A4 es otro factor a considerar.

CAPÍTULO V

FINANCIAMIENTO

Este trabajo fue financiado íntegramente por los autores, quienes participaron conjuntamente con el asesor Mg. Víctor Herencia Torres en el diseño del estudio, la recolección y análisis de los datos y la preparación del manuscrito.

La Universidad Privada Norbert Wiener participó brindando el servicio del curso de Elaboración de Revisiones Sistemáticas, así como designando al asesor Mg. Víctor Herencia Torres y asignando las salas de cómputo, así como el acceso a la Base de datos Ebsco Host bajo suscripción de la Universidad.

Los autores declaran no tener conflicto de interés para la realización de este estudio.

REFERENCIAS

1. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008; 118: 2029-37.
2. Hollowell J, Ruigomez A, Johansson S, Wallander MA, García-Rodríguez LA. The incidence of bleeding complications associated with warfarin treatment in general practice in the United Kingdom. *Br J Gen Pract.* 2003; 53: 312-4.
3. Wittkowsky AK. New oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Thrombolysis* 2010; 29: 182-91.
4. Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM. New antithrombotic drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e120S-51S.
5. Whitlock RP, Sun JC, Fries SE, Rubens FD, Teoh KH. American College of Chest P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* Feb 2012; 141 (2 Suppl): e576S-600S.
6. RT Dorsam, papel de Kunapuli SP. Central del receptor P2Y12 de en la activación plaquetaria. *J Clin Invest* 2004; 113: 340-5.
7. VAN Giezen JJ, Nilsson L, P Berntsson, Wissing BM, Giordanetto F, W de Tomlinson, Greasley PJ. Ticagrelor se une al P2Y(12) humano independientemente de ADP pero antagoniza receptores inducida por la ADP señalización y plaqueta agregación. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1556-65.

8. L Johannot, Somerset SM relacionada con variaciones en el flavonoide consumo y fuentes en la población australiana. *Salud pública Nutr* 2006; 9: 1045 – 54.

9. Lown KS, Bailey DG, Fontana RJ, Janardan SK, Adair CH, LA Fortlage, Brown MB, Guo W, Watkins PB. Zumo de pomelo aumenta la disponibilidad oral de felodipina en seres humanos disminuyendo la expresión intestinal de la proteína de la CYP3A. *J Clin Invest* 1997; 99: 2545-53.

10. Bailey DG, Dresser GK, Kreeft JH, Muñoz C, DJ Freeman, curva JR. toronja-felodipina interacción: efecto de la fruta sin procesar y probable ingredientes activos. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 468-77.

11. Bailey DG, Spence JD, Muñoz C, Arnold JM. Interacción de jugos cítricos con felodipina y nifedipina. *Lancet* 1991; 337: 268-9.

ANEXOS

Fuente de Información	Enlace web	Número de artículos encontrado
PUBMED	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	4
TRIPDATABASE	https://www.tripdatabase.com	2
SciELO - Scientific Electronic Library Online	http://www.scielo.org/	2
LILACS	http://lilacs.bvsalud.org/	1
Google académico	https://scholar.google.com/	1

PREGUNTAS	SI	NO
1. ¿Se hizo una revisión sobre un tema claramente definido?		
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?		
3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?		
4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?		
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado”, ¿era razonable hacer eso?		
6. ¿Cual es el resultado global de la revisión?		
7. ¿Cual es la precisión del resultado/s?		
8. ¿Se puede aplicar los resultados en tu medio?		
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?		
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?		