



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA Y PSIQUIATRÍA

**TENDENCIAS DE USO DE TERAPIA ANTITROMBÓTICA EN PACIENTES CON  
EVENTO VASCULAR CEREBRAL ISQUÉMICO RELACIONADO A FIBRILACIÓN  
AURICULAR EN LA ERA DE LOS ANTICOAGULANTES DIRECTOS**

**TESIS**

PARA OBTENER EL GRADO DE  
**ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA**

PRESENTA:

**Dr. Francisco Manuel Martínez Carrillo**

DIRECTORES DE TESIS:

**Dr. Carlos Gerardo Cantú Brito**

**Dr. Fernando D. Flores Silva**

CIUDAD DE MÉXICO

AGOSTO DE 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TENDENCIAS DE USO DE TERAPIA ANTITROMBÓTICA EN PACIENTES CON EVENTO VASCULAR  
CEREBRAL ISQUÉMICO RELACIONADO A FIBRILACIÓN AURICULAR EN LA ERA DE LOS  
ANTICOAGULANTES DIRECTOS**



**DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES**  
Director de enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
México, D.F.



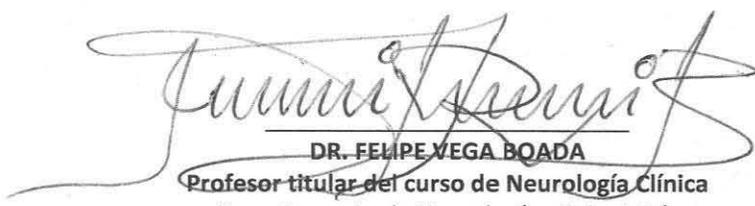
**DR. CARLOS GERARDO CANTÚ BRITO**  
Jefe de servicio

Departamento de Neurología y Psiquiatría  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

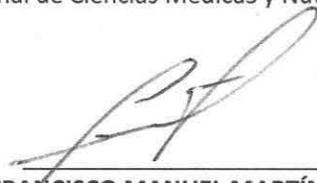
**Director de tesis**  
Departamento de Neurología y Psiquiatría  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



**DR. FERNANDO DANIEL FLORES SILVA**  
Director de tesis  
Departamento de Neurología y Psiquiatría  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



**DR. FELIPE VEGA BOADA**  
Profesor titular del curso de Neurología Clínica  
Departamento de Neurología y Psiquiatría  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



**DR. FRANCISCO MANUEL MARTÍNEZ CARRILLO**  
Residente de tercer año de Neurología Clínica  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

## ÍNDICE

1. RESUMEN . . . . .	4
2. INTRODUCCIÓN . . . . .	5
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA . . . . .	10
4. JUSTIFICACIÓN . . . . .	11
5. HIPÓTESIS . . . . .	12
6. OBJETIVOS . . . . .	12
a. Objetivo primario y secundarios . . . . .	12
7. DISEÑO DEL ESTUDIO Y MÉTODOS . . . . .	13
a. Selección de casos. . . . .	13
b. Criterios de inclusión y exclusión . . . . .	13
c. Definición de variables . . . . .	14
d. Análisis estadístico . . . . .	14
8. RESULTADOS . . . . .	15
9. DISCUSIÓN . . . . .	22
10. CONCLUSIONES . . . . .	24
11. BIBLIOGRAFÍA . . . . .	25
12. ANEXOS . . . . .	28

# 1. RESUMEN

**Introducción.** La fibrilación auricular debe ser manejada con anticoagulantes para prevenir eventos vasculares cerebrales por cardioembolismo.

**Objetivo.** Conocer la frecuencia de uso de AVK y NOAC para la prevención de cardioembolismo en pacientes con FA y EVC. Explorar la diferencia en uso de antitrombóticos antes y después del 2011.

**Pacientes y métodos.** Se seleccionaron de 3 registros nacionales y del INCMNSZ de 1992 al 2018, pacientes con EVC isquémico (ataque isquémico transitorio o infarto cerebral) y FA previa, o en el protocolo de estudio. Se determinaron variables clínico-demográficas, el tratamiento al ingreso y egreso, el pronóstico según la escala modificada de Rankin. Se realizó análisis descriptivo y comparativo.

**Resultados.** Resultados. Se obtuvieron 501 pacientes, con edad de 74.2 años ( $\pm 13.02$ ), 62% de género femenino; 167 (33%) con historia EVC isquémico previo al evento actual. 53 (31%) no recibía ningún tratamiento antitrombótico, 50 (30%) antiagregantes, 25 (15%) AVK en rangos terapéuticos, 35 (21%) AVK en rangos subterapéuticos y 4 (2.4%) NOACs.

En 334 (67%) existía FA en el primer EVC isquémico, 169 (50%) sin tratamiento, 80 (24%) antiagregantes, 19 (5%) AVK en rangos terapéuticos, 53 (16%) AVK en rangos subterapéuticos y 13 (4%) NOACs.

De forma global, existió diferencia en el Rankin al seguimiento por tipo de terapia antitrombótica, siendo más favorable (Rankin 1-0) para el grupo de AVK en rango terapéutico incluso versus NOACs aún después de 2011.

Posterior al EVC, los NOACs suben del 3.4 al 7.2% como antitrombótico utilizado. Después del 2011 aumentan del 16.2% al 33.3% post-EVC. El uso nulo de terapia antitrombótica se mantiene en 44 versus 45%.

**Conclusiones.** Hay una alta tasa de falta de tratamiento anticoagulante. Se utilizan cada vez más los NOACs especialmente posterior a un EVC. El mejor pronóstico se obtiene con AVK en rango terapéutico aunque la muestra de NOACs aún es pequeña.

## 2. INTRODUCCIÓN

### **Fibrilación auricular como factor de riesgo para eventos vasculares cerebrales**

Los factores que llevan a la fibrilación auricular (FA) a ser un factor de riesgo para eventos vasculares cerebrales (EVC) está bien descrito desde las épocas del estudio de Framingham donde encontró como un factor independiente, separado de la hipertensión arterial, enfermedad coronaria o tabaquismo, entre otros<sup>1</sup>. La fibrilación auricular hasta el momento se conoce como causa de EVC en un 20-30% de los casos, ya fuera diagnosticada previa, durante o posteriormente del evento<sup>2,3</sup>. E incluso para casos donde se sospecha una FA paroxística asociada a un EVC se ha optado por el descarte más selectivo y prologado<sup>4</sup> de este padecimiento sobre todo en pacientes de edad avanzada<sup>5</sup> y con EVC embólico de origen indeterminado (ESUS por sus siglas en inglés *Embolic Stroke of Undetermined Source*)<sup>6</sup> para así tener la posibilidad de iniciar un manejo profiláctico de forma oportuna.

### **Determinación de uso y evolución del tratamiento antitrombótico en FA**

A partir de estos hallazgos se ha descrito también el manejo de profilaxis primaria y secundaria para prevenir embolismo sistémico (incluyendo eventos vasculares cerebrales) en pacientes con FA. El manejo antitrombótico profiláctico en pacientes con FA no valvular se evaluó mediante ensayos clínicos que mostraron superioridad de los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K versus aspirina hasta la reducción de la mortalidad en 2/3 de los casos al mantenerse un rango terapéutico estrecho de anticoagulación vigilada por niveles de actividad del tiempo de protrombina por medio del *International Normalized Ratio* (INR) en valores de 2.0 a 3.0<sup>7</sup>.

Así también, con el advenimiento de nuevos anticoagulantes orales con mecanismos de inhibición directa hacia factores específicos de la cascada de coagulación (factor X activado, trombina) se ha encontrado que el tratamiento antitrombótico de los pacientes con FA no valvular puede ser llevado con estos anticoagulantes directos como son el dabigatran, rivaroxaban, y apixaban descritos en los respectivos estudios pivote como fueron el RE-LY<sup>8</sup>, ROCKET AF<sup>9</sup> y ARISTOTLE<sup>10</sup>, mostrando en ellos como características principales: misma eficacia en prevención de eventos embólicos, en cuanto a seguridad: una reducción en el potencial de sangrado intracraneal, y con respecto al seguimiento: mayor comodidad en la vigilancia, ya que

no es necesario tener un control periódico de tiempos de coagulación para asegurar anticoagulación terapéutica; como desventajas mencionando un aumento del costo del tratamiento y de un leve aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal.

Con respecto al perfil de seguridad y la relación de los anticoagulantes orales con la producción de sangrado mayor o menor, incluyendo el sangrado intracraneal, se ha visto que el beneficio supera al riesgo incluso en pacientes con edad mayor a 65 años<sup>11</sup>, en quienes es necesario realizar ajustes de la dosis de anticoagulantes directos por peso o la tasa de filtración glomerular para así prevenir hemorragias por sobreanticoagulación, ya que no pueden ser vigilados por pruebas de coagulación rutinarias. Este perfil ha sido validado en poblaciones hasta por encima de los 90 años<sup>12</sup>.

### **Manejo antitrombótico en pacientes con fibrilación auricular**

Actualmente, en lo que respecta a las recomendaciones generales para el tratamiento de estos pacientes el manejo multidisciplinario e integral es necesario y el rol del neurólogo vascular se centra en la prevención del EVC, siendo ésta parte fundamental del manejo a largo plazo para mejorar la calidad y expectativa de vida, además de ser un determinante en la autonomía y funcionamiento social de los pacientes con fibrilación auricular<sup>13</sup>.

En los últimos años se ha determinado que incluso las taquiarritmias auriculares asintomáticas cuando permanecen por más de 6 minutos elevan el riesgo de embolismo y además se han descrito estas alteraciones al ser agrupadas en duración y frecuencia como “carga de la fibrilación auricular” que determina también riesgo de cardioembolismo al tener episodios repetidos de duración de 4 a 6 minutos de fibrilación auricular<sup>14</sup>. Pero, de forma tradicional y lo más aceptado según las guías de manejo clínico en FA es la determinación del riesgo de cardioembolismo otorgado mediante la escala de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc que lo estima mediante un puntaje de 0-9 y se especifica que con un puntaje de 1 o más en hombres y 2 o más en mujeres el paciente podrá ser beneficiado del uso de anticoagulantes orales<sup>15</sup>. La contraparte que deberá ser evaluada también es la del riesgo de sangrado que puede ser estimada con la escala de HAS-BLED para determinar la seguridad del tratamiento con anticoagulantes antagonistas de la vitamina K en estos pacientes y que de acuerdo a un puntaje de 0-9 se establece el riesgo de sangrado que tiene el paciente a

1 año de seguimiento<sup>16</sup>, usualmente estableciendo un valor menor a 3 puntos como valor adecuado para iniciar anticoagulación<sup>17</sup> pero con reserva de poder dar tratamiento a los factores de riesgo modificables para no impedir la anticoagulación.

El manejo con antitrombóticos según las guías de tratamiento establece las siguientes pautas:

1. El manejo con inhibidores de la vitamina K: entre los cuales encontramos la warfarina y la acenocumarina en México, utilizando la dosis necesaria para lograr un INR terapéutico. Su uso se establece para los pacientes con riesgo tromboembólico y sin contraindicaciones por sangrado activo o reciente. Pueden ser utilizados aún en pacientes con valvulopatía reumática mitral o prótesis valvular mecánica<sup>18</sup>. Requiere de vigilancia periódica y evitar consumo de alimentos de hoja verde para no alterar su metabolismo y llevar a desajustes en la dosis terapéutica<sup>19</sup>.
2. El manejo con inhibidores directos: Ya sea del factor X activado como son el rivaroxaban o apixaban que son los agentes más estudiados en fibrilación auricular no valvular; o el inhibidor de trombina llamado dabigatran. Su uso en la actualidad es de primera línea por tener un perfil de seguridad mayor que los AVK en relación a menor incidencia de hemorragia intracraneal.
  - Apixaban: se indica a dosis de 5mg cada 12 horas y no requiere de vigilancia. Su uso se asoció a 21% de reducción en embolismo sistémico o EVC, con 31% reducción de sangrado mayor y 11% reducción de mortalidad de cualquier causa versus warfarina. La incidencia de EVC isquémico no fue menor que con warfarina. El sangrado gastrointestinal fue similar entre apixaban y warfarina<sup>10</sup>. Se excluye su uso con Cr > 2.5mg/dL o depuración de creatinina < 25mL/min. Con Cr 1.5mg/dL, edad >80 años o peso <60 Kg se hace ajuste a 2.5mg cada 12 horas<sup>20</sup>.
  - Dabigatran: se indica a dosis de 150mg cada 12 horas y no requiere de vigilancia. Su uso se asoció a disminución de EVC y embolismo sistémico en 35% comparado con warfarina, además de obtener una diferencia estadísticamente significativa al comparar en eventos de sangrado mayor. La dosis de 110mg cada 12 horas fue no inferior a warfarina para la prevención de EVC y embolismo sistémico, redujo los sangrados mayores en 20%. Redujo las hemorragias intracraneales y los EVC. La dosis

de 150mg cada 12 horas redujo la incidencia de EVC y la mortalidad de origen vascular en 12%. El sangrado gastrointestinal aumentó en 50%.<sup>8</sup> No está indicado en pacientes con depuración de creatinina menor a 30mL/min<sup>20</sup>.

- Rivaroxaban: se indica a dosis de 20mg por día y no requiere de vigilancia. Su uso se asoció con no inferioridad comparado con warfarina en prevención de EVC y embolismo sistémico, en otro análisis se encontró superior con 21% de reducción de EVC y embolismo sistémico comparado con warfarina. No redujo las tasas de mortalidad, EVC isquémico, eventos de sangrado mayor comparado con AVK. Existió un incremento de hemorragia gastrointestinal pero una reducción de hemorragia intracraneal comparado con warfarina<sup>9</sup>. No se indica en pacientes con depuración de creatinina menor a 30mL/min. Con depuración de 30-49 mL/min se ajusta a 15mg/día<sup>20</sup>.

Existen antecedentes de una infrautilización o suspensión temprana de tratamiento anticoagulante en los pacientes con FA en relación a eventos de sangrado, una percepción de alto riesgo de sangrado con anticoagulantes y el mal apego que pueda existir en pacientes con tratamiento a largo plazo asociado al tratamiento con AVK que requieren de ajuste de tratamiento según vigilancia periódica<sup>21</sup>, como las causas más comunes. Aún con la evidencia de que el riesgo de sangrado no supera al riesgo de EVC en estos pacientes.

Como antecedente a nivel internacional, el estudio GARFIELD (Global Anticoagulant Registry in the FIELD) llevado a cabo en 34 países de cada uno de los continentes (incluido México) divididos en 3 cohortes y seguidos en el tiempo determinó la conducta hacia los pacientes con reciente diagnóstico de fibrilación auricular con al menos un factor de riesgo para tromboembolismo e incluyó a pacientes que iniciaran tratamiento con anticoagulantes u otro tratamiento para prevención de EVC tromboembólico y aquellos que a pesar de tener riesgo no recibieran tratamiento para prevención de un EVC. Y encontró que de 25,389 pacientes reclutados desde el 2010 a nivel mundial cerca de un 35% de los pacientes no contaba con un manejo tromboprolifáctico adecuado para el riesgo tromboembólico, ya fuera únicamente con agentes antiplaquetarios o sin tratamiento desde un CHADS<sub>2</sub> de 2 puntos. En particular en México, en las cohortes a través del tiempo aproximadamente el 50% tenía esta misma situación de manejo. Y

de acuerdo al CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc los pacientes con 3 o más puntos en esta escala tenían hasta un 30% de pacientes sin adecuada profilaxis a nivel global, y en México sucedía de forma incluso mayor, con hasta 55% de los pacientes sin adecuada tromboprofilaxis<sup>22</sup>.

Como antecedente a nivel nacional existe el registro CARMEN-AF, el cual aún se encuentra en revisión y fue desarrollado por cardiólogos del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” y que se desarrolló con el objetivo de conocer el estado actual de la tromboprofilaxis en FA no valvular en México para identificar las características del empleo de ACO en México, con seguimiento a 3 años y evaluaciones cada 3 meses para identificar eventos de morbimortalidad y determinar la eficacia y seguridad de los AVK y ACD. Incluyó las principales instancias de salud en el país, mayores de 18 años, con diagnóstico de FA paroxística o persistente y que tuvieran al menos un factor de riesgo para tromboembolismo en la escala de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc<sup>23</sup>. Sus resultados solo han sido publicados de manera preliminar.

En un estudio local involucrando pacientes de un registro de eventos vasculares cerebrales a nivel nacional incluyendo pacientes de forma multicéntrica se determinó en una muestra de 240 pacientes que solo el 4% se encontraba recibiendo antagonistas de la vitamina K en dosis terapéuticas de acuerdo al INR (valor de 2.0 - 3.0) y hasta 51% no recibían terapia antitrombótica<sup>24</sup>. Lo cual mostraba para estas fechas del 2011 una cifra alarmante ya que la evidencia de uso de agentes antitrombóticos se había descrito e indicado mediante múltiples estudios desde hacía aproximadamente 10 años atrás. Cabe resaltar, que es en estas fechas donde las publicaciones que comprobaban no inferioridad e incluso mejores perfiles de seguridad para sangrado mayor en los antagonistas directos ya fuera de la trombina o del factor X activado.

En la actualidad no existe un seguimiento de estas cifras previamente encontradas y no se ha intentado correlacionar la tendencia de uso de estos fármacos para manejo de esta población.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los eventos vasculares cerebrales son padecimientos muy frecuentes, son la causa neurológica más frecuente de discapacidad y pueden incluso llegar a ser mortales. Una proporción de estos eventos se deben a episodios de cardioembolismo por fibrilación auricular, la cual tiene un tratamiento específico a base de anticoagulantes orales como se ha descrito anteriormente que han probado mejorar la sobrevida de estos pacientes en relación a lograr profilaxis primaria o secundaria efectiva de EVC, disminuyendo la tasa de éstos.

En los últimos años se ha comprobado que los anticoagulantes orales directos brindan ventajas al compararse con los anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K, específicamente disminuyendo el riesgo de hemorragia intracraneal y lo cual pudiera ser orientado a que actualmente, desde la demostración del uso de dabigatran, apixaban y rivaroxaban en fibrilación auricular no valvular, se ofrecen opciones para el manejo anticoagulante de estos pacientes.

## 4. JUSTIFICACIÓN

Las recomendaciones para el manejo con anticoagulación de los pacientes con fibrilación auricular datan desde inicios de la década del año 2000 y es necesario determinar el grado de apego a las recomendaciones que existen por guías de manejo propuestas por la Asociación Americana del Corazón y la Sociedad Europea de Cardiología para estos pacientes.

La tendencia en el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular en cuanto a prevención de embolismo sistémico en algunos pacientes era incluso la de no tratar ya que existían múltiples razones por las cuales abstenerse de la terapia, pero siendo la principal, el temor a la ocurrencia de hemorragias.

Desconocemos si con la llegada de los anticoagulantes orales directos ha existido algún impacto en el tipo de prescripción y seguimiento de estos pacientes en base a un estudio que describa la tendencia del manejo de estos pacientes a través del tiempo y el pronóstico logrado con el uso de los anticoagulantes orales directos.

Así también, al existir el antecedente de un estudio similar previo al uso de anticoagulantes directos, será posible determinar las diferencias y delimitar si ha existido algún cambio en la terapéutica de estos pacientes posterior a la generalización del uso de los anticoagulantes no antagonistas de la vitamina K.

## 5. HIPÓTESIS

H<sub>1</sub>. Los pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular y evento vascular cerebral han tenido un aumento en el uso de anticoagulantes orales no antagonistas de vitamina K posterior al año 2011.

## 6. OBJETIVOS

### OBJETIVO PRIMARIO:

Conocer la frecuencia de uso de anticoagulantes orales antagonistas de vitamina K y de anticoagulantes orales directos para la prevención de embolismo sistémico en pacientes con FA y EVC isquémico.

Explorar la diferencia en el uso de anticoagulantes AVK, ACD u otro tratamiento en pacientes antes y después del 2011.

### OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Establecer las características clínico-demográficas de los pacientes, incluyendo antecedentes heredofamiliares, de EVC y comorbilidades.
2. Establecer las escalas de riesgo de tromboembolismo mediante las escalas de CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, así como el riesgo de hemorragia mediante la escala de HADS-BLED.
3. Describir el tratamiento antitrombótico empleado o la ausencia del mismo, así como las características de ser infraterapéutico en relación a los AVK mediante el INR.
4. Describir el pronóstico al seguimiento de los pacientes con EVC y antecedente de FA mediante la escala de Rankin modificada.

## **7. DISEÑO DEL ESTUDIO Y MÉTODOS**

Se revisaron registros nacionales sobre EVC, así como registro de pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador (INCMNSZ) y del Hospital General de México (HGM).

Se realizó un estudio observacional, con evaluación de datos de forma única y transversal para determinar las características demográficas, clínicas, de tratamiento y pronósticas de los pacientes que hayan sido diagnosticados previamente, durante o posterior a un evento vascular cerebral (ataque isquémico transitorio o evento vascular cerebral isquémico) con fibrilación auricular ya sea que tuvieran antecedente de otro EVC previo o no.

### **SELECCIÓN DE LOS CASOS**

Se seleccionó a pacientes que contaran con diagnóstico previo o reciente de EVC en quienes se hubiera documentado fibrilación auricular previamente según los registros de EVC.

#### **Criterios de Inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años de edad de ambos sexos.
- Pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular previa, diagnosticada en el momento del evento vascular cerebral o en su protocolo de estudio.
- Pacientes con evento vascular cerebral isquémico para su ingreso al registro nacional de pacientes con EVC.

#### **Criterios de Exclusión:**

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes que no contaran con la información antes mencionada en el registro de pacientes.
- Pacientes con evento vascular cerebral hemorrágico.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES

### VARIABLES CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS

- Edad, *variable cuantitativa, medición racional*
- Sexo, *variable cualitativa, medición nominal dicotómica*
- Antecedentes
  - Antecedentes heredofamiliares, *variable cualitativa, medición nominal dicotómica*
  - Antecedentes personales, *variable cualitativa, medición nominal dicotómica*

### ESCALAS DE RIESGO

- CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, HAS-BLED, *variables cuantitativas, medición ordinal*

### TRATAMIENTO PREVIO Y AL EGRESO

- Ninguno, antiagregantes, AVK subterapéutico, AVK terapéutico, NOAC
- *Variable cualitativa, medición nominal*

### PRONÓSTICO

- Escala de Rankin modificada al seguimiento
- *Variable cuantitativa, de medición ordinal*

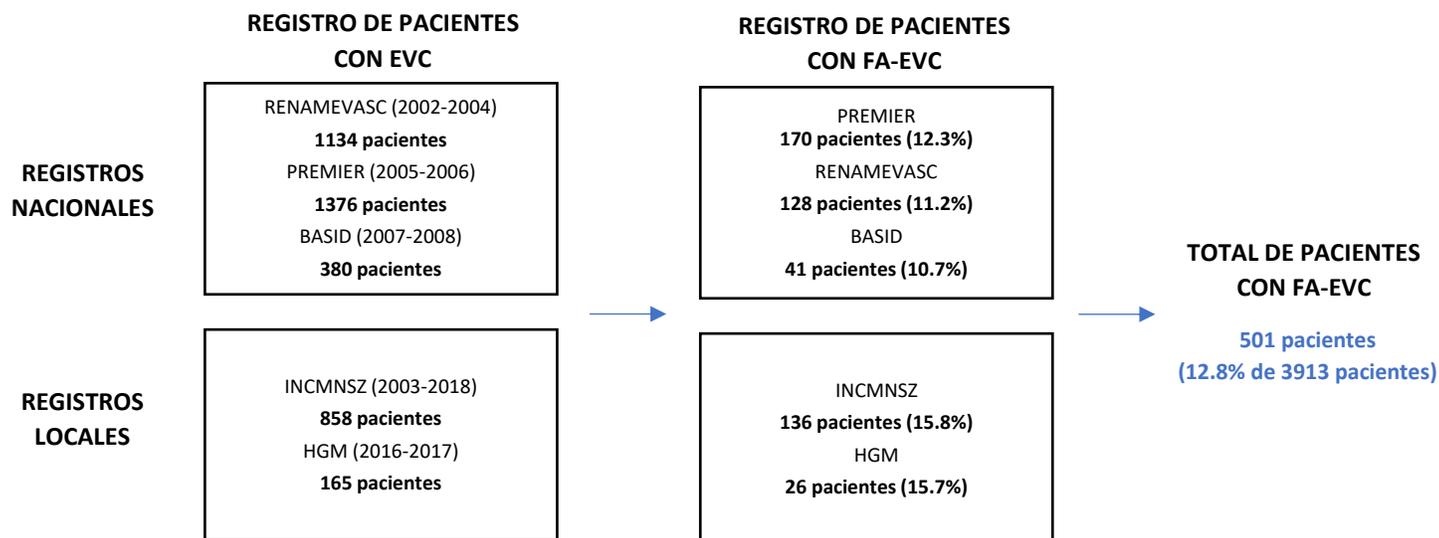
## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizó, la información capturada de rubros demográficos, clínicos, de diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

Se utilizó estadística descriptiva para el análisis univariado de las variables demográficas, factores de riesgo y antecedentes clínicos de los pacientes estableciendo medidas de tendencia central y valores de dispersión.

Para el análisis bivariado de tendencias de uso de terapia antitrombótica pre y post 2011 se utilizaron medidas de comparación de frecuencias determinando diferencias según el valor de frecuencia relativa según el grupo estudiado. Se comparó el pronóstico según tratamiento, año de inclusión al estudio (antes del 2011 o después del 2011).

## 8. RESULTADOS



Se obtuvieron 501 pacientes de 3913 pacientes obtenidos de los registros de EVC a nivel nacional y nivel local teniendo como frecuencias relativas desde 11.2 al 15.8% según el origen del registro de pacientes, con una media de 12.8% del total de pacientes con EVC que tenían relación con fibrilación auricular al momento del evento índice.

La media de edad fue de 74.2 años, con una desviación estándar de 13.02 años. Los pacientes fueron del género femenino en el 62.3%.

Los antecedentes heredofamiliares de relevancia se encuentran descritos en la tabla 1, con aproximadamente un 25% de presencia de EVC, hipertensión arterial sistémica (HAS), diabetes mellitus (DM) o cardiopatía isquémica (CI) en los registros.

Dentro de los antecedentes personales patológicos, se reportó en un 71.7% HAS, 26.1% con insuficiencia cardíaca, 24% con cardiopatía isquémica, y con menor frecuencia DM, dislipidemia, alcoholismo, tabaquismo y enfermedad renal crónica aunque vale la pena mencionar que estos datos se obtuvieron directamente por registro y no por criterios clínicos para su diagnóstico.

En relación a las variables clínicas de la población analizada, el 33% tenía antecedente de un EVC isquémico o AIT previo al evento índice por el cual se captó en el registro, únicamente 7 pacientes de la muestra tenían antecedente de hemorragia previa (1.4%) (tabla 2).

**Tabla 1. Características clínico-demográficas**

VARIABLE	PRE-2011	2011-2018	RESULTADO N=501
Edad	74.2 ( $\pm$ 13.01)	74.05 ( $\pm$ 13.12)	74.2 ( $\pm$ 13.02)
Género femenino	255 (63.6%)	57 (57%)	312 (62.3%)
AHF EVC	62 (15.5%)	11 (11%)	73 (14.6%)
AHF CI	96 (23.9%)	20 (20%)	116 (23.2%)
AHF HAS	113 (28.2%)	24 (24%)	137 (27.3%)
AHF DM	98 (24.4%)	37 (37%)	135 (26.9%)
HAS	286 (71.3%)	73 (73%)	359 (71.7%)
DM	110 (27.4%)	34 (34%)	144 (28.7%)
Dislipidemia	72 (18%)	31 (31%)	103 (20.6%)
Tabaquismo	57 (14.2%)	20 (20%)	77 (15.4%)
Enfermedad arterial periférica	55 (13.7%)	15 (15%)	70 (14%)
Cardiopatía isquémica	102 (25.4%)	18 (18%)	120 (24%)
Insuficiencia cardíaca	110 (27.4%)	21 (21%)	124 (26.1%)
Alcoholismo	61 (15.2%)	19 (19%)	80 (16%)
Insuficiencia renal crónica	10 (2.5%)	28 (28%)	38 (7.6%)

El promedio de las escalas de riesgo para tromboembolismo CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc se reportaron con un promedio de 2.6 ( $\pm$ 1.4) y 3.95 ( $\pm$ 1.8), respectivamente. La escala de riesgo de hemorragia HAS-BLED se reportó con un promedio de 2.3 ( $\pm$ 1.1). Y en el total de la población el pronóstico en el seguimiento se reportó en 3.4 ( $\pm$ 2.2) (Tabla 2).

**Tabla 2. Características de Eventos Vasculares Cerebrales y factores de riesgo**

VARIABLE	PRE-2011	2011-2018	RESULTADO N=501
EVC o AIT previo	147 (36.7%)	20 (20%)	167 (33.3%)
Hemorragia previa	4 (1%)	3 (3%)	7 (1.4%)
Días de estancia hospitalaria	10.4 ( $\pm$ 13.4)	7.8 ( $\pm$ 6.4)	10 ( $\pm$ 12.7)
Glucosa al evento (mg/dl)	142 ( $\pm$ 77)	131 ( $\pm$ 57)	139 ( $\pm$ 74)
CHADS <sub>2</sub>	2.6 ( $\pm$ 1.4)	2.8 ( $\pm$ 1.4)	2.6 ( $\pm$ 1.4)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc	3.97 ( $\pm$ 1.8)	3.9 ( $\pm$ 2.1)	3.95 ( $\pm$ 1.8)
HAS-BLED	2.3 ( $\pm$ 1.1)	2.4 ( $\pm$ 1.3)	2.3 ( $\pm$ 1.1)
Rankin al seguimiento	3.3 ( $\pm$ 2.1)	3.0 ( $\pm$ 1.9)	3.4 ( $\pm$ 2.02)

### **Análisis según período de registro de pacientes**

Dentro de la población incluida, 401 pacientes (80%) corresponden al período de registro previo al 2011 y 100 pacientes (20%) corresponden al período post-2011, de los cuales 26 corresponden al registro del Hospital General de México y 74 corresponden al INCMNSZ.

Existieron diferencias en los grupos de comparación previos al 2011 y el grupo del 2011-2018 en cuanto a comorbilidades en cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca que eran más prevalentes en la población previa al 2011, pero se encontró mayor prevalencia en patología de diabetes mellitus, dislipidemia y especialmente una diferencia en enfermedad renal crónica que fueron más prevalentes en la población del 2011-2018. El EVC previo fue más frecuente en la población previa al 2011 (36.7 vs. 20%).

### **Tendencias de uso de antitrombóticos**

Previo al 2011 el 44.1% de los pacientes registraron no tener ningún tratamiento, el 27.7% únicamente antiagregantes, el 20% AVK en rangos subterapéuticos de INR y únicamente el 8%

AVK en rangos terapéuticos. En el período del 2011-2018, el 45% reportó no tener tratamiento antitrombótico, 19% únicamente antiagregante, 7% AVK con INR subterapéutico, el 12% reportó AVK terapéutico y el 17% utilizaba NOAC.

Al estimar el uso de antitrombóticos según efectividad se unificó el valor de los pacientes que utilizaban antiagregantes con los que no utilizaban tratamiento y previo al 2011 sumó un 71.8%, posterior al 2011 esto disminuyó a 64%. Previo al 2011 el 20.2% de los pacientes se encontraban con AVK subterapéutico, el 8% con AVK terapéutico. En el periodo del 2011-2018 el 7% utilizaba AVK subterapéutico, el 12% AVK en rango terapéutico y el 17% NOACs.

Se puede hacer la inferencia de que los pacientes que utilizaban un AVK y se encontraban en rangos de INR infraterapéuticos se encontraban sin un tratamiento efectivo, por lo cual previo al 2011 solamente el 8% de los pacientes tenía tratamiento efectivo y del 2011-2018 esto aumentó a 29% tomando en cuenta AVK con INR terapéutico y NOACs.

**Tabla 3. Comparativo de tendencias de uso de antitrombóticos**

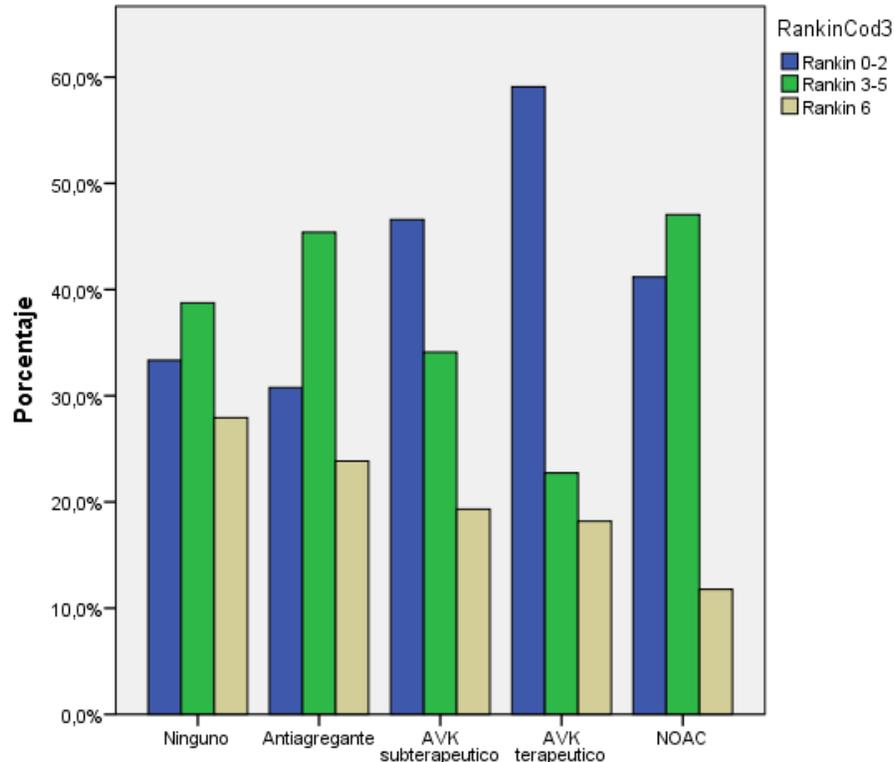
EVC		Frecuencia	Porcentaje
antes 2011	Ninguno	177	44,1
	Antiagregante	111	27,7
	AVK subterapeutico	81	20,2
	AVK terapeutico	32	8,0
	Total	401	100,0
2011 y despues	Ninguno	45	45,0
	Antiagregante	19	19,0
	AVK subterapeutico	7	7,0
	AVK terapeutico	12	12,0
	NOAC	17	17,0
	Total	100	100,0

## Pronóstico de pacientes según uso de terapia antitrombótica

La estadificación del pronóstico de los pacientes se agrupó de acuerdo a la escala de Rankin modificada en Rankin de 0-2, Rankin de 3-5 y Rankin de 6 (muerte). Previo al 2011, el 36.9% de pacientes tuvieron Rankin con nula a leve discapacidad (0-2), el 36.4% una discapacidad moderada a severa (3-5), y el 26.7% presentaron muerte. Del 2011 al 2018, el 40% mostró un Rankin con discapacidad nula a leve (0-2), 47% presentó Rankin de 3-5 y el 13% presentó muerte.

Se encontró que los pacientes que tenían mejor pronóstico con un Rankin con nula o leve discapacidad eran los pacientes con AVK e INR en rangos terapéuticos llegando casi al 60%, en segundo lugar encontrándose los pacientes con AVK en rangos subterapéuticos y en tercer lugar con alrededor de 40% los pacientes con NOACs. En relación a los pacientes que presentaron muerte durante el seguimiento, la menor tasa de este desenlace fue en los pacientes que estaban manejados con NOACs con casi el 10% de la muestra subdividida en este grupo.

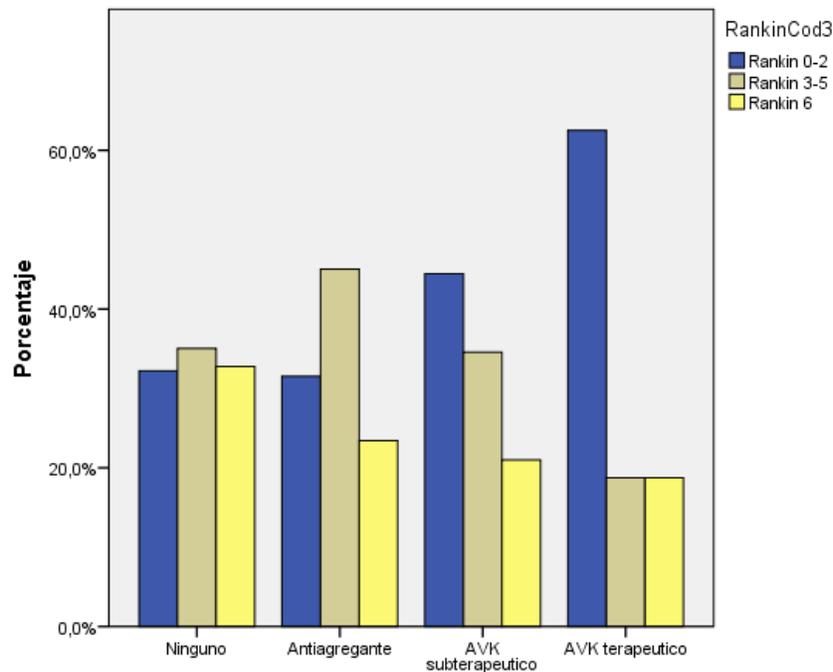
**Gráfica 1. Uso de antitrombóticos en relación a pronóstico**



## Pronóstico según uso de antitrombóticos y en relación al período de registro

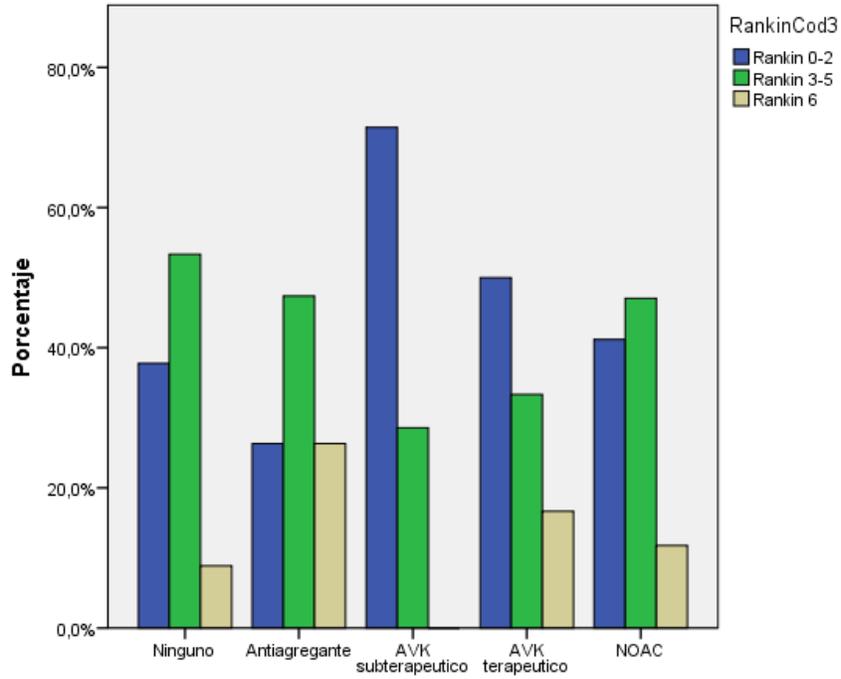
Previo al año 2011, se graficó el uso de antitrombóticos en relación al pronóstico según la escala de Rankin modificada en los grupos de 0-2, 3-5 y 6 puntos; y se observó que los pacientes que no utilizaban tratamiento eran inferiores en escalas de baja discapacidad versus los pacientes con AVK terapéutico e incluso al compararse con AVK subterapéutico. También la tasa de muerte en estos pacientes era la mayor, progresivamente disminuyendo hasta menos del 20% en el grupo de AVK en rango terapéutico, donde además se mostraba más de 60% con Rankin 0-2.

**Gráfica 2. Uso de antitrombóticos en relación a pronóstico previo al 2011**

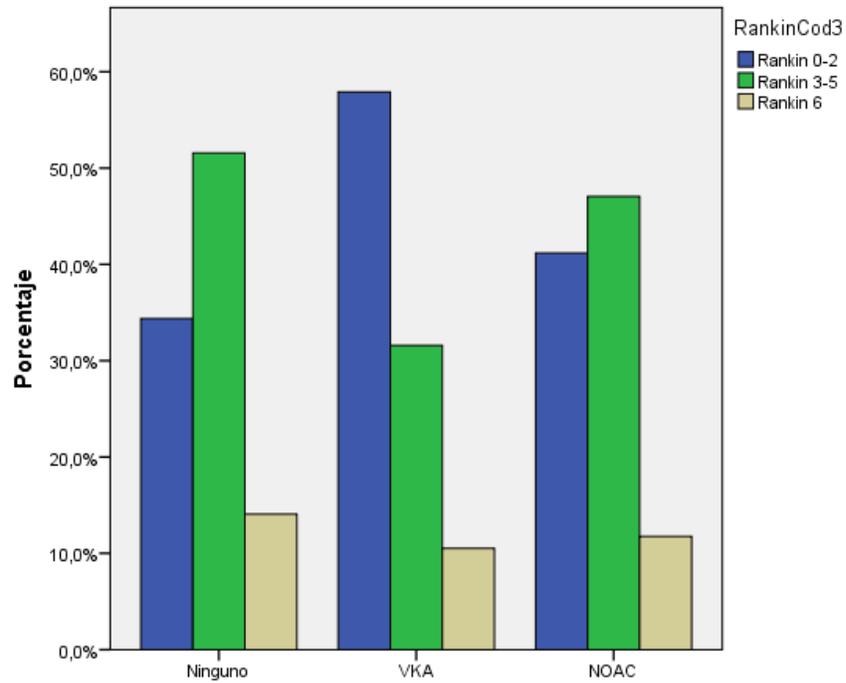


En el período de registro del 2011-2018, el pronóstico establecido en base a frecuencias colocó a los pacientes con uso de AVK en rangos subterapéuticos de INR con el mejor pronóstico (Rankin 0-2), aunque fue mejor la cifra de pacientes con Rankin 0-2 en los pacientes con AVK terapéutico y uso de NOACs en comparación al uso de ninguna terapia o antiagregante (gráfica 3). Cuando se unifica la terapia no efectiva (ninguna y antiagregantes) y los AVK sin importar el INR se observa una tendencia más clara hacia el mejor pronóstico con el uso de AVK (gráfica 4).

**Gráfica 3. Uso de antitrombóticos en relación a pronóstico del 2011-2018**



**Gráfica 4. Uso de antitrombóticos en relación a pronóstico del 2011-2018  
(terapia no efectiva unificada, AVK unificado)**



## 9. DISCUSIÓN

El registro de los pacientes en esta base de datos refleja una predominancia de pacientes en la época previa al 2011 con una relación 4:1, por lo que tendrá que tomarse en cuenta para tomar las conclusiones del estudio.

Es de notar que hasta un tercio de los pacientes de la población estudiada tenía antecedente de un EVC previo, además de tener en promedio un valor de escalas de riesgo de tromboembolismo elevada, lo cual debería tener una influencia directa en la terapéutica empleada, así como en el pronóstico de los pacientes.

Al comparar la población estudiada en la época previa al 2011 y posterior a esta fecha, se observó que la muestra fue homogénea en relación a género y edad pero discordante en antecedentes personales ya que la población de la muestra posterior al 2011 corresponde a un centro de 3er de referencia para atención de pacientes con diagnósticos atípicos como enfermedades reumatológicas, pacientes postrasplantados e inmunosuprimidos. Cabe dentro de este punto mencionar que el INCMNSZ es un instituto de alta especialidad que cuenta con clínica de anticoagulación, cardiología y de neurología vascular por lo cual la diferencia en la atención con respecto a esto puede ser claro en comparación con otros centros médicos de atención de segundo nivel, por ejemplo, los cuales fueron incluidos en los registros nacionales previos al 2011. Aun así, las características basales con respecto a la enfermedad vascular cerebral eran similares entre los grupos.

Uno de los puntos más importantes a destacar es la ausencia de un tratamiento efectivo, que se determinó hasta en el 92% previo al 2011 (al no tomar en cuenta el AVK en rangos subterapéuticos como efectivo) para prevención de tromboembolismo, y hasta del 71% en los pacientes posterior al 2011. Situación que mejoraba al incluir dentro de la estadística a los pacientes con AVK en rangos incluso subterapéuticos a un 72 vs. 64%. Con valores de ningún tratamiento en 44 y 45% de la muestra estudiada entre los periodos previos y posteriores al 2011, respectivamente.

Con respecto al pronóstico hay evidencia suficiente para remarcar lo ya conocido, que los anticoagulantes, ya sea AVK o NOACs mejoran el pronóstico de los pacientes, incluso cuando el AVK se encuentra en rangos subterapéuticos hay cierto beneficio de su uso versus terapia antitrombótica o ninguna empleada, ya sea en discapacidad o muerte.

En la comparación de la era previa a los NOACs y la nueva era encontramos que actualmente se utilizan los NOACs en el 17% (17 pacientes), siendo aún un número bajo en relación al número de pacientes que se encuentran en tratamiento con AVK correspondientes a 47% (132 pacientes). Se encontró en la era posterior al 2011 que los pacientes con discapacidad leve y los que presentaron muerte ha disminuido en relación a un aumento de pacientes con Rankin modificado de 3-5, esto ligado al resultado obtenido de los pacientes con uso de NOACs. La mortalidad fue consistentemente más baja en las comparaciones entre AVK y NOAC siendo estos últimos los de

menor mortalidad, salvo en el subanálisis posterior al 2011 donde se observó una ausencia de mortalidad en AVK subterapéutico, lo cual se podría relacionar con una baja muestra de pacientes en este grupo.

En el subgrupo comparativo de pacientes sin EVC previo y previo al 2011, ellos se encontraron con un excelente pronóstico en el caso de uso de AVK, con un Rankin modificado de 0-2 en casi el 80% y una mortalidad aproximada en 15%. Justo en este grupo, los pacientes aún con AVK infraterapéutico tienen un Rankin modificado hasta de 50%. La aparición de un 100% de Rankin 0-2 en los pacientes sin EVC posterior al 2011, se justifica por una muestra mínima de 5 pacientes únicamente. En total siendo una muestra de 80 pacientes, pero con el 70% sin tratamiento alguno.

## 10. CONCLUSIONES

A pesar de la difusión de la información sobre guías de manejo, generalización de escalas para calcular riesgo tromboembólico, el riesgo de sangrado y actualmente de tener opciones de tratamientos con una posología más cómoda, ya que no implica un seguimiento periódico para determinar la respuesta terapéutica aún es muy común encontrar pacientes que se presentan con eventos vasculares cerebrales y sin tratamiento antitrombótico para prevenirlos.

Es definitivo que el tratamiento con anticoagulantes antagonistas de la vitamina K no ha dejado de ser efectivo, sobretodo al mantener niveles terapéuticos de INR, pero el riesgo de sangrado y justamente el ajuste periódico que ameritan, incluyendo sus múltiples interacciones farmacológicas y alimentarias han hecho que este tratamiento termine por ser abandonado en muchas ocasiones.

Es necesario ampliar la muestra de pacientes posterior al 2011 en relación a obtener una muestra más homogénea y más parecida a la población general para transpolar los resultados obtenidos hacia ella.

Es necesario también realizar más estudios para conocer cómo se comportan a corto, mediano y largo plazo, los pacientes que están bajo tratamiento con anticoagulantes directos, ya que posterior a un EVC el número de pacientes con este tratamiento aumenta en frecuencia, probablemente por su perfil de seguridad en relación a sangrado intracraneal y la predisposición en pacientes con EVC previo.

Este estudio sirve como base para poder comparar estudios venideros en la población mexicana que cursa con fibrilación auricular y tiene como comorbilidad un EVC.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial Fibrillation as an Independent Risk Factor for Stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1991;22(8):983–988.
2. Kishore A, Vail A, Majid A, et al. Detection of AF After Ischemic Stroke of Transient Ischemic Attack. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2014;45:520–526.
3. Henriksson KM, Farahmand B, Asberg S, et al. Comparison of cardiovascular risk factors and survival in patients with ischemic or hemorrhagic stroke. *International Journal of Stroke*, 2011;1-6.
4. Grond M, Jauss M, Hamann G. Improved Detection of Silent Atrial Fibrillation Using 72-Hour Holter ECG in Patients With Ischemic Stroke. *Stroke* 2013;44:3357–3364.
5. Engdahl J, Holmén A, Rosenqvist M, Strömberg U. A prospective 5-year follow-up after population-based systematic screening for atrial fibrillation. *Europace* 2018;0: 1-6.
6. Sanna T, Ziegler PD, Crea F. Detection and management of atrial fibrillation after cryptogenic stroke or embolic stroke of undetermined source. *Clinical Cardiology*. 2018;41:426-432.
7. Go AS, Hylek EM, Chang Y, et al. Anticoagulation Therapy for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. How Well Do Randomized Trials Translate into Clinical Practice? *JAMA*. 2003;290(20): 2685-2692.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2009;361:1139-1151.
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365:883-891.
10. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365: 981-992.
11. Bai Y, Guo S-D, Deng H, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-regression analysis. *Age and Ageing*. 2017;0: 1-9.

12. Chao T-F, Liu C-J, Lin Y-J, et al. Oral Anticoagulation in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation. A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2018;138: 37-47.
13. Ujeyl M, Köster I, Wille H, et al. Comparative risks of bleeding, ischemic stroke and mortality with direct oral anticoagulants versus phenprocoumon in patients with atrial fibrillation. *European Journal of Clinical Pharmacology*; June 2018.
14. Chen LY, Chung MK, Allen LA, et al. Atrial Fibrillation Burden: Moving Beyond Atrial Fibrillation as a Binary Entity. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 137:e1-e21.
15. Lip GYH, Niewlaat 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(2): 263-272.
16. Pisters R, Lane DA, Niewlaat R, et al. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. *The Euro Heart Survey. Chest*. 2010;138(5): 1093-1100.
17. Lip GYH, Frison L, Halperin JL, et al. Comparative Validation of a Novel Risk Score for Predicting Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. The HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) Score. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(2): 173-180.
18. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369:1206-1214.
19. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016; 37: 2893-2962.
20. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2018; 39:1330-1393.

21. Rasmussen AG, Skjoth F, Larsen B, et al. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014;13:495-504.
22. Verheugt FWA, Gao H, Mahmeed WA, et al. Characteristics of patients with atrial fibrillation prescribed antiplatelet monotherapy compared with those on anticoagulants: insights from the GARFIELD-AF registry. *European Heart Journal*. 2017; 0:1-10.
23. González-Hermosillo JA, Márquez MF, Ocampo-Peña S. Diseño de un registro de fibrilación auricular y riesgo embólico en México: CARMEN-AF. *Archivos de Cardiología de México*. 2017;81(1):5-12.
24. Cantú-Brito C, Arauz A, Ruiz-Sandoval JL, et al. Underuse of Antithrombotic Therapy and Clinical Outcome in Patients with Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation in a Hispanic Population. *Stroke* 2011;42:e346–e347. Abstract P323.

## 12. ANEXOS

### Escala de CHADS<sub>2</sub>

*Falla cardiaca – 1 punto*  
*Hipertensión arterial sistémica (>140/90) – 1 punto*  
*Edad igual o mayor a 75 años – 1 punto*  
*Diabetes mellitus – 1 punto*  
*EVC o AIT previo o tromboembolismo – 2 puntos*

### Escala de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

*Insuficiencia cardiaca congestiva o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo – 1 punto*  
*Hipertensión arterial sistémica (>140/90) – 1 punto*  
*Edad igual o mayor de 75 años – 2 puntos*  
*Diabetes mellitus – 1 punto*  
*EVC o AIT previo o tromboembolismo – 2 puntos*  
*Enfermedad vascular por ej. Enfermedad arterial periférica, infarto al miocardio, placa aórtica – 1 punto*  
*Edad 65-74 años – 1 punto*  
*Categoría de sexo (femenino) – 1 punto*

### Escala de HAS-BLED

*Hipertensión arterial sistémica (descontrolado, sistólica de >160 mmHg) – 1 punto*  
*Función renal anormal: diálisis, trasplante, Cr>2.26mg/dL) – 1 punto*  
*Función hepática anormal: cirrosis, bilirrubina >2x del normal, AST/ALT/Fosfatasa alcalina – 1 punto*  
*Historia de EVC previo – 1 punto*  
*Hemorragia previa importante o predisposición a hemorragia – 1 punto*  
*INR lábil (INR inestable/alto), tiempo en rango terapéutico <60% – 1 punto*  
*Edad mayor de 65 años – 1 punto*  
*Historia de fármacos o alcohol (más de 8 bebidas por semana) – 1 punto*  
*Uso de medicación que predispone a hemorragias (AINES, antiagregantes plaquetarios) – 1 punto*