



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

Facultad de Medicina  
División de Estudios de Posgrado e Investigación

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

**“ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
CARDIOLOGIA IGNACIO CHAVEZ”**

TESIS DE POSGRADO

Para obtener la especialidad de  
Cardiología Clínica

**PRESENTA**

**DR. LUIS MARIO GONZALEZ GALVAN**

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**E. en CC. DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNANDEZ**

**DIRECTOR DE TESIS**

**E. en CC. DR. RAUL IZAGUIRRE AVILA**

Ciudad de México, 2019.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"



TESIS DE TITULACIÓN DE CARDIOLOGÍA CLÍNICA

ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
CARDIOLOGIA IGNACIO CHAVEZ

**Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández**

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

**Dr. Raúl Izaguirre Ávila**

Director de Tesis

Jefe del servicio de Hematología

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

**Dr. Luis Mario González Galván**

Tesista

Residente de tercer año de Cardiología Clínica

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"



## **INDICE.**

<b>I.</b>	Agradecimientos.	4
<b>II.</b>	Marco teórico y antecedentes.	5-13
<b>III.</b>	Planteamiento del problema y justificación.	14
<b>IV.</b>	Metodología.	15-20
<b>V.</b>	Resultados.	21-33
<b>VI.</b>	Discusión.	34-37
<b>VII.</b>	Conclusiones.	38
<b>VIII.</b>	Referencias.	39-40

**I. AGRADECIMIENTOS.**

A mi familia, siempre los llevo conmigo.

A mi esposa Cecilia, sin ti nada de esto sería posible.

A mis maestros y amigos, gracias por tanto.

Finalmente mi eterno agradecimiento a mi Alma Máter la Escuela Médico Naval; “Saber para honrar a México”.

## II. MARCO TEORICO

### 1) Antecedentes: Anticoagulantes orales

La fibrilación atrial es la arritmia más frecuentemente encontrada en la práctica clínica. Su presencia confiere un riesgo de hasta 5 veces para eventos cerebrovasculares incapacitantes. Por esta razón el tratamiento anticoagulante es de vital importancia para la prevención de dichos eventos que finalmente impactan sobre la calidad de vida y productividad de los pacientes<sup>1,2</sup>. La profilaxis se ofrece con el objetivo de evitar eventos cerebrales y sistémicos. Históricamente los antagonistas de la vitamina K (warfarina) han sido utilizados como tratamiento de primera línea a largo plazo en pacientes con fibrilación auricular valvular ya en sus estudios iniciales demostró una reducción del 60% de eventos cerebrovasculares isquémicos. Sin embargo, es de conocimiento general que la warfarina tiene una serie de limitaciones como son el inicio de acción tardío, la variabilidad de respuesta entre cada individuo, lo cual confiere una farmacocinética impredecible, interacciones con otros fármacos y polimorfismos genéticos que afectan el metabolismo y otras características farmacocinéticas<sup>1,3,4</sup>.

El ajuste periódico sigue siendo indispensable para su monitorización utilizando el ratio internacional normalizado (INR por sus siglas en inglés), para lograr una anticoagulación efectiva. Sin embargo en los últimos años se han desarrollado anticoagulantes orales directos que tienen mecanismos específicos y por lo tanto permiten tener una ventana terapéutica más amplia que la warfarina, tomando una dosis fija sin la necesidad de monitorización<sup>1-4</sup>.

La warfarina tiene un inicio de acción lento debido a la vida media de la síntesis de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K. La absorción es rápida y tiene una biodisponibilidad del 100%. El tiempo para la máxima concentración ocurre entre las 2 y 4 horas de su ingesta. El volumen de distribución es de 10 litros. El 99% se une a proteínas. La vida media es de 40 horas. Su metabolismo ocurre por vía hepática, y su acumulación es dependiente del receptor CYP2C9. Existe influencia de la dieta sobre la farmacocinética de los antagonistas de la vitamina K. A mayor peso se requiere mayor dosis. El género femenino tiene menor aclaramiento. Los pacientes de origen asiático requieren menor dosis y los pacientes de origen afroamericano requieren mayor dosis debido a los polimorfismos genéticos. El metabolismo de CYP esta mediado además por CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, lo cual confiere múltiples interacciones farmacológicas. La dosis para fibrilación auricular es variable, y se ajusta de acuerdo a los valores de INR, siendo el rango terapéutico entre 2 y 3, y en situaciones especiales como la presencia de una prótesis mecánica en posición mitral o tricuspídea, lupus eritematosos sistémico o síndrome de anticuerpo antifosfolípidos el rango terapéutico es mayor de 2.5 a 3.5 <sup>1,5,5-7</sup>

Los anticoagulantes orales directos inhiben de forma directa la coagulación, ya sea inhibiendo el factor X activado o la trombina, mecanismo que permite un inicio de acción más rápido. La farmacocinética y farmacodinámica de estos fármacos es diferente a la warfarina. Existen 3 fármacos pertenecientes a esta familia y son el dabigatrán, rivaroxabán y apixabán.

El Dabigatrán es un inhibidor directo de la trombina, se une de forma reversible en su forma libre ó unida a proteínas. Tiene un inicio de acción y absorción rápida. La biodisponibilidad es de aproximadamente 6.5%. El tiempo de la máxima concentración en plasma ocurre entre 1.0-3.0 horas. El volumen de distribución es de 60-70 litros. El 35% se une a proteínas. La vida media ocurre entre 12 y 17 horas. El 80% se excreta vía renal y 20% fecal. No tiene acumulación en plasma a diferencia de la warfarina. Su absorción se retrasa con las comidas sin embargo eso no influye en su biodisponibilidad. El aclaramiento disminuye a medida que avanza la edad, además también el aclaramiento es menor en mujeres que en hombres. No se han encontrado datos en relación a diferencias farmacocinéticas en cuanto a etnias. No utiliza metabolismo mediado por las proteínas CYP sin embargo es un potente inhibidor de su proteína transportadora P-gp afectando en su absorción. Las dosis recomendadas para fibrilación auricular son 150 o 110 mg dos veces al día. Las mediciones que se realizan para su monitorización son tiempo de trombina mayor a hemoclot mayor al tiempo de coagulación de ecarina mayor a tiempo de tromboplastina parcial activado<sup>1-3,8,9</sup>.

El rivaroxabán es un inhibidor directo del factor X activado, se une de forma reversible libre o unido a proteínas. El inicio de acción es corto y su absorción es rápida. Tiene una biodisponibilidad del 90%, sin embargo es importante mencionar que ésta depende de la dosis (mayor a 10 mg) y la ingesta de alimentos. Sin embargo con una dosis mayor a 10 mg una vez al día debería ser administrada con alimentos. El tiempo para su máxima concentración ocurre entre 2.5 y 4 horas. El volumen de distribución es de 50-55 litros. El 95% se une a proteínas. La vida

media es entre 9 y 13 horas. El 33% se excreta vía renal y el 28% vía fecal. No ocurre acumulación en plasma. Con la administración de alimentos su absorción se retrasa y su disponibilidad aumenta. No se han documentado modificaciones en relación a la edad, peso ó género. En cuanto a la etnia, los pacientes de origen japonés requieren menor dosis. Sus proteínas transportadoras son P-gp y BCRP (por sus siglas en inglés). Es un inhibidor potente de CYP3A4 y de P-gp por lo cual afecta en su absorción, metabolismo y excreción. La dosis aprobada para fibrilación auricular es de 15 a 20 mg una vez al día. La medida de coagulación usada para su monitorización es documentar niveles de factor anti Xa mayor al tiempo de protrombina<sup>1-3,8,9</sup>.

El apixabán es un inhibidor director del factor X activado, de forma reversible, en su forma libre o unida a proteínas. Tiene un inicio de acción corto, con una biodisponibilidad del 50%. El tiempo de máxima concentración ocurre entre 1 y 3 horas. Tiene un volumen de distribución de 21 litros. El 87% se une a proteínas. Tiene una vida media de 8 a 15 horas. Su excreción principal es por vía fecal en un 50-70%, siendo el 25% por vía renal. Su efecto no se modifica con la administración de alimentos. El aclaramiento disminuye a medida que avanza la edad. Con un peso menor de 60 kg se ha demostrado que existe mayor exposición al fármaco especialmente en mujeres. Los transportadores son las mismas proteínas que rivaroxabán. El metabolismo está mediado por CYP3A4 principalmente por lo cual confiere ciertas interacciones farmacológicas. La dosis aprobada para fibrilación auricular es de 2.5 a 5 mg dos veces al día, y su monitorización se realiza mediante la medición de niveles de anti-Xa<sup>1,4,5,7-11</sup>.

Dabigatrán fue el primero de su grupo y el primero en ser aprobado para su uso clínico con el estudio RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Antocoagulación Therapy), en donde se asoció con menores tasas de eventos cerebro vasculares en comparación con la warfarina, con una tasa similar de eventos de hemorragia. Rivaroxabán fue el segundo pero el primero de su grupo seguido de apixaban. En el estudio ROCKET-AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct FActor Xa inhibition Compared with Vitamin K antagonist for prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), se comprobó que el rivaroxabán fue no inferior a warfarina, y se observó una tasa similar de eventos de hemorragia y de eventos cerebrovasculares isquémicos. En el estudio ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other TromboemboLic Events in atrial fibrillation) apixabán fue superior a warfarina en cuanto a reducción de eventos cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos<sup>1,2,7-9</sup>.

Los tres fármacos previamente mencionados se asociaron con menores eventos de hemorragia intracraneal comparada con warfarina independiente del tiempo que se mantuvo en rango terapéutico en el brazo de la warfarina, sin embargo, sí se observó mayor cantidad de hemorragia gastrointestinal con dabigatrán y rivaroxabán.

¿Cuál es la importancia de la función renal y el aclaramiento de los nuevos anticoagulantes orales? la importancia radica en que la excreción renal es una característica distintiva de este grupo de fármacos. Hasta un 80% del dabigatrán circulante se elimina por vía renal, mientras que para el rivaroxabán y apixabán únicamente el 33% y 25% respectivamente.

Para el dabigatrán, el área bajo la curva de concentración incrementaba a medida que disminuía la función renal<sup>1,2,6-9</sup>.

La predictibilidad de la farmacocinética y farmacodinámica de los nuevos anticoagulantes orales permite que no tengan monitorización rutinaria, sin embargo, la habilidad para medir de forma precisa su eficacia es muy necesario y útil en ciertos escenarios como valorar la adherencia al tratamiento, identificación de pacientes que tengan riesgo de sobreanticoagulación y alto riesgo de complicaciones hemorrágicas o en donde se sospeche falta de eficacia del medicamento. Los estudios estándar de monitorización no están disponibles de forma comercial. Algunos estudios ayudan a determinar su validez como un marcador de la exposición al plasma y de la respuesta anticoagulante. Existe una relación paralela entre la exposición al plasma y el efecto anticoagulante<sup>1,2,6-9</sup>. El efecto anticoagulante del dabigatran puede ser medido usando el tiempo de tromboplastina activado parcial (TTPa), el tiempo de protrombina (PT), el tiempo de trombina (TT), el tiempo de coagulación de ecarina (ECT) y la versión diluida del tiempo de trombina (hemoclot). Las pruebas más sensibles para medir el dabigatrán son el TT, Hemoclot y el ECT. Sin embargo el TT es muy sensible por lo cual se considera que el Hemoclot es más adecuado para medir las concentraciones de dabigatrán. La medición más accesible en situaciones de urgencia es el TTPa. La relevancia clínica de esto se comprobó en el estudio RELY en donde se demostró que las concentraciones de dabigatrán se asociaron de forma significativa al riesgo de evento cerebrovascular, ya que se observó que a menores niveles de plasma mayor probabilidad de tener un evento

cerebrovascular isquémico. De forma similar, se encontró una fuerte asociación entre el aumento de las concentraciones de dabigatrán con el riesgo de hemorragia. El riesgo de hemorragia también dependía de la edad y la función renal. Para rivaroxaban y apixabán, el estudio directo de medición de la intensidad de la anticoagulación es medir niveles de anti-Xa, y es además la forma más sensible y consistente para cuantificar sus concentraciones plasmáticas<sup>1,3,4,6-9</sup>.

Aunque los nuevos anticoagulantes orales han demostrado una eficacia similar o mayor a Warfarina, es poco probable que lleguen a reemplazar a los antagonistas de la vitamina K por múltiples razones como por ejemplo la variabilidad entre individuos en relación a la exposición/respuesta de los nuevos anticoagulantes orales y el riesgo de hemorragia que cada paciente tiene de forma individual. La primera dosis de los primeros no es efectiva por covarianzas clínicas que afectan significativamente la exposición y respuesta de estas drogas. El uso de dabigatrán y rivaroxabán fuera del espectro clínico de los estudios anteriormente mencionados ha demostrado mayor variabilidad interindividual en concentraciones y en respuesta de la droga<sup>1,3,4,6-9</sup>.

La emergencia de nuevos fármacos anticoagulantes ha permitido tener mayores opciones terapéuticas para los médicos que las prescriben y adaptarlas al perfil de sus pacientes, por lo que surge siempre la pregunta en escoger el anticoagulante más adecuado para cada individuo. Para responderla debemos realizar una valoración que aporte el mayor beneficio para el paciente y el menor riesgo de eventos adversos que en este caso serían los eventos de hemorragia utilizando escalas estandarizadas (HASBLED)<sup>1,3,4,6-9</sup>.

Los pacientes que tienen el mejor perfil para utilizar antagonistas de la vitamina K son aquellos que tienen una adecuada adherencia y control de medición de INR, manteniéndolo en rangos estables a través del tiempo y en rango terapéutico, pacientes que tengan aclaramiento de creatinina menor a 30 mL/min, que no pueda disponer económicamente de otros anticoagulantes o falta de cobertura de aseguranza médica, historia de hemorragia gastrointestinal y por lo tanto requerimiento de revertir el efecto anticoagulante o usar un antídoto, uso concomitante de inhibidores CYP3A4<sup>1,3-10</sup>.

Los pacientes con el mejor perfil para un nuevo anticoagulante oral son aquellos pacientes que previamente tomaban Warfarina pero que mantenían mala adherencia, poco control y monitorización de INR, función renal normal, que pueda disponer económicamente del medicamento por el alto costo en comparación con Warfarina, que tenga un acceso inadecuado para monitorizar INR, requerimientos rápidos de inicio de acción, ser portador de múltiples variantes de alelos en CYP2C9 y VKORC1, ya que el primero otorga un genotipo de metabolizador lento combinado con el segundo<sup>1,3-10</sup>.

Los ajustes recomendados y las consideraciones farmacológicas al respecto se encuentran en la Figura 1.

Figura 1

	Dabigatrán (mg BID)	Rivaroxabán (mg OD)	Apixabán (mg BID)
<b>Enfermedad renal</b>			
Leve (CrCl 51-80 ml/min)	150	20	5
Moderada (CrCl 30-50 mL/min)	110	15	5
Severa (CrCl 29-15 mL/min)	n.r.	15	2.5
<b>Daño Hepático</b>			
Leve (Child-Pugh A)	150	20	5
Moderado (Child-Pugh B)	150	n.r.	5
Severo (Child-Pugh C)	n.r.	n.r.	n.r.
Disfunción hepática	n.r.	n.r.	n.r.
<b>Variables demográficas</b>			
Etnia, Asiáticos	150	15	5
Edad, mayores de 75-80 años	110	20	2.5
Peso < 50 kg	150	20	2.5
<b>Interacciones medicamentosas</b>			
Inhibidor de P-gp	110	15	2.5
Inhibidor de CYP3A4	150	15	2.5
Inductor de P-gp/CYP3A4	n.r.*	n.r.	n.r.

Abreviaturas: BID, dos veces al día; CrCl, aclaramiento de creatinina; CYP, citocromo P450; n.r., no recomendado; OD, una vez al día; P-gp, P-glicoproteína.

(Fuente: Modificada de Gong IY, Kim RB. Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. Can J Cardiol [Internet]. 2013;29(7 SUPPL):S24–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2013.04.002>

## **2) Planteamiento del problema.**

La limitación más importante de los nuevos anticoagulantes orales es la falta de estandarización de un método de medición y monitorización de niveles terapéuticos. La necesidad de monitorizarlos ha sido ampliamente debatida y deben realizarse regulaciones pertinentes en casos de pacientes que cursen con disfunción renal, disfunción hepática, sobredosis, cirugía electiva, mala adherencia, hemorragia, eventos de trombosis especialmente cerebrovasculares isquémicos, interacciones medicamentosas y variaciones en la exposición de la droga. Una consideración importante sobre la medición de su concentración en plasma sería la estandarización de una muestra del tiempo desde su última dosis. La concentración directa en un momento se prefiere sobre la concentración máxima ya que se evitan interpretaciones erróneas de los resultados debido a la variabilidad durante la fase de absorción. Otra limitación es la ausencia de antídoto, aunque recientemente se desarrolló el Idarucizumab, Andexanet alfa y Ciraparantag como agentes para revertir su efecto anticoagulante, únicamente el Idarucizumab ha sido aprobado por la FDA como el único antídoto específico para dabigatrán, sin embargo se requiere mayor evidencia clínica de su uso y eficacia para grupos específicos<sup>1,3-10</sup>.

## **3) Justificación:**

La fibrilación auricular es la arritmia más frecuente encontrada en la práctica diaria. Confiere riesgo de eventos embólicos principalmente cerebrovasculares isquémicos. Este riesgo amerita ser atenuado con el uso de anticoagulantes orales ya sea antagonistas de la vitamina K o con el uso de nuevos anticoagulantes

orales de acuerdo al perfil de cada paciente. Sin embargo aunque cada uno de los nuevos anticoagulantes orales no amerita un control estricto, es necesario monitorizar su concentración plasmática para determinar su eficacia sobre todo en pacientes que llegan a tener eventos trombóticos y que se encuentran bajo tratamiento. Los polimorfismos genéticos han sido demostrado en pacientes asiáticos y afroamericanos.

No se tiene información sobre el comportamiento, eficacia y niveles adecuados de los nuevos anticoagulantes orales en la población mexicana y aún se desconocen los polimorfismos genéticos que pudieran influir en esto. Por esta razón, de manera inicial y como objetivo principal de este trabajo, consideramos necesario comunicar las características clínicas y demográficas de la población mexicana que consume nuevos anticoagulantes orales iniciando con esto, una línea de investigación con el objetivo de establecer rangos de niveles plasmáticos y de esta manera determinar su eficacia y seguridad en dicha población.

#### **IV. METODOLOGÍA.**

##### **1. HIPOTESIS.**

En la clínica de anticoagulantes del servicio de Hematología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, los pacientes que reciben tratamiento con Anticoagulantes orales directos (ACODs) tienen alto riesgo de hemorragia, en su mayoría recibieron previamente tratamiento con antagonistas de la vitamina K y se decidió su cambio a ACODs por tener mejor perfil de seguridad.

## **2. OBJETIVOS.**

### **a) Objetivo principal.**

- Describir las características clínicas y demográficas de pacientes que acuden a la clínica de anticoagulantes del servicio de Hematología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez que reciben tratamiento con anticoagulantes orales directos (ACODs).

### **b) Objetivos Específicos.**

- Comunicar los porcentajes y dosis de anticoagulantes orales directos (ACODs) y su correlación con las características clínicas y demográficas de dichos pacientes.

## **3. DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Transversal, descriptivo y analítico.

## **4. POBLACIÓN EN ESTUDIO.**

Pacientes que acuden a la clínica de anticoagulantes del servicio de Hematología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez que reciben tratamiento con anticoagulantes orales directos (ACODs) de enero 2017 a mayo 2019.

## **5. CRITERIOS DE SELECCIÓN.**

### **a) Criterios de inclusión.**

- Hombres y mujeres con edad  $\geq 18$  años.

- Tratamiento con anticoagulantes orales directos (ACODs).

**b) Criterios de exclusión.**

- Tratamiento actual con antagonistas de la vitamina K.

**c) Criterios de eliminación.**

- Datos incompletos en el expediente clínico.

**6. DEFINICIÓN DE VARIABLES.**

<b>VARIABLES</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>	<b>DEFINICION OPERACIONAL</b>	<b>OPERACIONALIZACION</b>
<b>Sexo</b>	Cualitativa	Nominal	Características fisiológicas y sexuales con las que nacen mujeres y hombres.	Femenino = 1 Masculino = 2
<b>Edad</b>	Cuantitativa	Discontinua	Edad en años del paciente al ingreso del estudio.	18-39 años = 1 40-64 años = 2 65-74 años = 3 >75 años = 4
<b>Motivo de anticoagulación</b>	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico clínico por el cual recibe tratamiento anticoagulante con ACODs.	FA / flutter = 1 TVP = 2 SCA = 3 Trombo intracavitario = 4 Ectasia coronaria = 5 TEP crónica = 6 Otro = 7
<b>ACOD y dosis</b>	Cuantitativa	Nominal	Fármaco y dosis prescrita.	Apixaban 2.5mg BID = 1 Apixaban 5mg BID = 2 Dabigatran 110mg BID = 3 Dabigatran 150mg BID = 4 Rixaroxaban 2.5mg BID = 5 Rixaroxaban 10mg = 6

				Rixaroxaban 15mg = 7 Rixaroxaban 20mg = 8
<b>Tiempo de ACOD</b>	Cuantitativa	Nominal	Tiempo de evolución total bajo tratamiento con ACODs	Menos de 6 meses = 1 6 meses a 1 año = 2 1 a 5 años = 3 >5 años = 4
<b>Anticoagulación previa</b>	Cualitativa	Nominal	Anticoagulación previa al inicio del ACOD actual	Si = 1 No = 2 ACOD de manera inicial = 3
<b>Anticoagulante previo</b>	Cualitativa	Ordinal	Fármaco utilizado previamente	AVK = 1 Otro ACOD = 2
<b>Tiempo de AVK</b>	Cuantitativa	Nominal	Tiempo que recibió antagonista de la Vitamina K	Menos de 6 meses = 1 6 meses a 1 año = 2 1 a 5 años = 3 >5 años = 4
<b>Motivo de cambio de anticoagulante</b>	Cualitativa	Nominal	Motivo de cambio a ACOD	Hemorragia = 1 Comodidad = 2 Perfil de seguridad = 3 Trombosis con AVK = 5 Sobreanticoagulación = 6
<b>Años con Fibrilación auricular o flutter</b>	Cuantitativa	Nominal	Años con Fibrilación auricular o flutter	Ninguno = 1 Menos de 1 año = 2 1 a 5 años = 3 5 a 10 años = 4 > 10 años = 5
<b>CHA2D2DS VASc:</b>	Cuantitativa	Nominal	Escala de riesgo cardioembólico	0 pts = 1 1 pts = 2 2 pts = 3 > 3 pts = 4
<b>HAS-BLED</b>	Cuantitativa	Nominal	Escala de riesgo de hemorragia	0 pts = 1 1 pts = 2 2 pts = 3 >3 pts = 4
<b>Cardiopatía isquémica</b>	Cualitativa	Nominal	Antecedente de cardiopatía isquémica.	si = 1 no = 2
<b>Uso de IECA/ARA II</b>	Cualitativa	Nominal	Uso adyuvante de IECA/ARA II	si = 1 no = 2

<b>Uso de estatinas</b>	Cualitativa	Nominal	Uso adyuvante de estatinas	si = 1 no = 2
<b>Uso de antiagregantes plaquetarios</b>	Cualitativa	Nominal	Uso adyuvante de antiagregantes plaquetarios	si = 1 no = 2
<b>CKD-EPI</b>	Cuantitativa	Ordinal	Tasa de filtrado glomerular calculado	>90 ml/min = 1 89-60 ml/min = 2 59-30 ml/min = 3 29-15 ml/min = 4 <15 ml/min = 5
<b>KDIGO</b>	Cuantitativa	Ordinal	Clasificación de enfermedad renal crónica	I >90 ml/min = 1 II 89-60 ml/min = 2 IIIa 45-59 IIIb 30-44 ml/min = 4 IV 29-15 ml/min = 5 V <15 ml/min = 6
<b>Eventos de hemorragia bajo ACODs</b>	Cualitativa	Nominal	Eventos de hemorragia bajo tratamiento con ACOD	Si = 1 No = 2
<b>Cardiopatía valvular</b>	Cualitativa	Nominal	Presencia daño orgánico valvular.	Con antecedente = 1 Sin antecedente = 2
<b>Diabetes Mellitus 2</b>	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico de Diabetes Mellitus 2	Con antecedente = 1 Sin antecedente = 2
<b>Número de fármacos para DM2</b>	Cuantitativa	Ordinal	Número de fármacos utilizados para DM2	1 = 1 2 = 2 3 = 3 insulina = 4
<b>Hipertensión arterial sistémica</b>	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico de Hipertensión arterial sistémica	Con antecedente = 1 Sin antecedente = 2
<b>Número de fármacos para HAS</b>	Cuantitativa	Ordinal	Número de fármacos utilizados para HAS	1 = 1 2 = 2 3 = 3 Diuretico = 4
<b>Cáncer</b>	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico de cáncer	Con antecedente = 1 Sin antecedente = 2
<b>Enfermedad de la colágena</b>	Cualitativa	Nominal	Diagnostico de enfermedad de la colágena	Con antecedente = 1 Sin antecedente = 2

<b>Peso</b>	Cuantitativa	Continua	Peso en kilogramos (kg) registrado al ingresar al estudio	<60.0 kg = 1 >60.0 kg = 2
<b>Estatura</b>	Cuantitativa	Continua	Estatura en metros (mts) registrada al ingresar al estudio	<1.65 mts = 1 >1.65 mts = 2
<b>Índice de Masa Corporal</b>	Cuantitativa	Continua	Bajo peso = <18 % IMC Peso normal = 18-24.9 % IMC Sobrepeso = 25-29.9 % IMC Obesidad Grado I = 30-34.9 % IMC Obesidad Grado II = 35-39.9 % IMC Obesidad Grado III = >40 % IMC	Bajo peso = 1 Peso normal = 2 Sobrepeso = 3 Obesidad Grado I = 4 Obesidad Grado II = 5 Obesidad Grado III = 6

## 7. RECOPIACION DE LA INFORMACIÓN.

A partir de la agenda de la clínica de anticoagulantes del servicio de Hematología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez se identificaron los pacientes bajo tratamiento con Anticoagulantes orales directos desde enero de 2017 hasta mayo de 2019, siendo recolectadas las variables demográficas, clínicas tipo y dosis de Anticoagulantes orales directos.

## **8. ANALISIS ESTADÍSTICO.**

Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA v13 (StataCorp LP, College Station, Tx). Se realizó un análisis descriptivo de las variables cuantitativas, y dependiendo de su normalidad, corroborada por la prueba de Shapiro-Wilk, se describieron con media y desviación estándar, en caso de ser paramétricas, o con mediana y rangos intercuartilares, en caso de ser no paramétricas. De igual manera, tomando en cuenta la normalidad, se hizo un análisis bivariado para las variables cuantitativas por medio de t de Student o U de Mann-Whitney, según correspondiera.

Las variables cualitativas se describieron por medio de frecuencias y porcentajes, mientras que para su análisis bivariado se utilizó la prueba de  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher, dependiendo del número de eventos recopilados. En todos los análisis se consideró como significativo un valor de  $p < 0.05$ .

## **V. RESULTADOS.**

De manera inicial se captaron 150 pacientes de los cuales 60 pacientes fueron excluidos por no contar con expediente clínico completo o haber suspendido el tratamiento con ACODs. Finalmente la población estudiada estuvo compuesta por 90 pacientes, de los cuales la mayoría fueron mujeres (57.8%), con una mediana de edad de 74.5 años. Las comorbilidades más comunes fueron fibrilación atrial (87.8%), hipertensión arterial (71.1%) y antecedente de ictus cerebral (33.3%), entre otras. En cuanto a los medicamentos concomitantemente utilizados por los pacientes, encontramos: anticoagulación previa en el 70%, inhibidores de la

enzima convertidora de angiotensina/antagonistas del receptor de angiotensina II en 64.4% y estatinas en el 38.9%. El resto de la descripción de las variables demográficas se encuentra en la tabla 1.

**Tabla 1.** Características demográficas de pacientes tratados con Anticoagulantes orales directos en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Variable	Total n=90	
	n	%
Hombres	38	42.2
Mujeres	52	57.8
Diabetes mellitus	28	31.1
Hipertensión arterial	64	71.1
Insuficiencia cardiaca	16	17.8
Enfermedad vascular	17	18.9
Ictus	30	33.3
Fibrilación atrial	79	87.8
Anticoagulación previa con AVK	63	70
Hemorragia previa	5	5.6
INR lábil	35	38.9
Alcoholismo	1	1.1
Cardiopatía valvular	1	1.1
Cardiopatía isquémica	25	27.8

Cáncer	3	3.3	
Enfermedad de la colágena	2	2.2	
Uso de antiagregantes	16	17.8	
Uso de estatinas	35	38.9	
Uso de IECA/ARA	58	64.4	
Clasificación KDIGO	I	31	34.4
	II	34	37.8
	IIIA	10	11.1
	IIIB	15	16.7
Eventos de hemorragia tras el consumo de anticoagulantes orales directos (ACODs)	0	0	
Variable	n	Media±DE	
Talla (m)	90	1.6±0.1	
Variable	n	Mediana(RIC)	
Edad (años)	90	74.5(65-83)	
Peso (kg)	90	69.5(60-85)	
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	90	27.1(24-31.9)	
Tasa de filtrado glomerular por CKD-EPI (ml/min)	90	76.5(59-95)	

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartilar.

La mediana del índice de masa corporal fue de 27.1 mg/kg<sup>2</sup> y la descripción de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud se detalla en la tabla 2. Se encontró que la mayoría de la población se encontró en la categoría de

peso normal (33.3%), sin embargo hubo 30% en sobrepeso, 21.1% con obesidad grado I, 7.8% con obesidad grado II y 5.6% con obesidad grado III.

**Tabla 2.** Descripción del índice de masa corporal en pacientes tratados con Anticoagulantes orales directos en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Categoría	n	%
Bajo peso	2	2.2
Peso normal	30	33.3
Sobrepeso	27	30
Obesidad grado I	19	21.1
Obesidad grado II	7	7.8
Obesidad grado III	5	5.6

En la tabla 3 se detalla la edad de los pacientes tratados con anticoagulantes orales directos, en la cual destaca que la mayoría de la población fue mayor de 75 años (48.9%), mientras que solo 3.3% tuvo entre 18-39 años.

**Tabla 3.** Descripción de la edad en pacientes tratados con Anticoagulantes orales directos en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Categoría	n	%
18-39 años	3	3.3
40-64 años	18	20
65-74 años	25	27.8
Más de 75 años	44	48.9

En cuanto al tiempo de uso de los anticoagulantes orales directos se encontró que la mayor parte de la población los había utilizado por 1-5 años, el resto de la descripción se muestra en la tabla 4.

**Tabla 4.** Descripción del tiempo de uso de anticoagulantes directos en pacientes tratados con Anticoagulantes orales directos en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Categoría	n	%
Menos de 6 meses	4	4.4
6-12 meses	17	18.9
1-5 años	57	63.3
Más de 5 años	12	13.3

En cuanto a la indicación clínica para el uso de anticoagulantes orales directos, el más frecuente fue la presencia de fibrilación o flutter atrial (87.8%), seguido de tromboembolia pulmonar crónica (5.6%) y ectasia coronaria (2.2%). En la categoría otro se englobó a un paciente con EVC por aneurisma del septo interauricular y otra paciente con trombofilia primaria.

**Tabla 5.** Indicación clínica en pacientes tratados con Anticoagulantes orales directos en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Categoría	n	%
Fibrilación o flutter atrial	79	87.8
Tromboembolia pulmonar	5	5.6
Ectasia coronaria	2	2.2

Otro	2	2.2
Trombosis venosa profunda	1	1.1
Cardiopatía isquémica	1	1.1

Los esquemas de tratamiento con anticoagulantes orales directos más frecuentemente utilizados fueron: Apixaban 2.5 mg (41.1%), apixaban 5 mg (37.8%) y rivaroxaban 20 mg (8.9%) Tabla 6.

**Tabla 6.** Posología en pacientes tratados con Anticoagulantes orales directos en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Categoría	n	%
Apixaban 2.5 mg	37	41.1
Apixaban 5 mg	34	37.8
Dabigatran 110 mg	2	2.2
Dabigatran 150 mg	7	7.8
Rivaroxaban 15 mg	2	2.2
Rivaroxaban 20 mg	8	8.9

Dentro de las características iniciales de la población se encontró que el 70% de los pacientes previamente se encontraba bajo tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK, Tabla 7). En la tabla 8 se describe el tiempo que los pacientes consumieron dicho terapeutica, el cual en la gran mayoría fue consumido por más de 5 años (41.3%).

**Tabla 7.** Uso de AVK previamente en pacientes tratados con Anticoagulantes orales directos en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Categoría	n	%
Antagonista de vitamina K	63	70
ACOD desde un inicio	27	30

**Tabla 8.** Tiempo de AVK previamente en pacientes tratados con Anticoagulantes orales directos en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Categoría	n	%
Menos de 6 meses	1	1.6
6-12 meses	14	22.2
1-5 años	22	34.9
Más de 5 años	26	41.3

En este último subgrupo de pacientes, se investigó la razón por la cual se realizó el cambio de anticoagulación con AVK hacia anticoagulantes orales directos, lo cual se detalla en la tabla 9. Las razones más frecuentes fueron: perfil de seguridad (73%), episodios de sobreanticoagulación (11.1%) y comodidad de uso(6.4%).

**Tabla 9.** Descripción de los motivos para cambiar el tratamiento con AVK hacia anticoagulantes orales directos en pacientes tratados con Anticoagulantes orales directos en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Categoría	n	%
Hemorragia con AVK	3	4.8
Comodidad de uso	4	6.4
Perfil de seguridad	46	73
Trombosis sobre AVK	3	4.8
Sobreanticoagulación con AVK	7	11.1

Se realizó un subanálisis en los pacientes diabéticos que consumen anticoagulantes orales directos, en donde se encontró que la mayoría (67.9%) tienen más de 10 años con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y se controlan con 1 sólo fármaco en el 64.3% de las ocasiones. El resto de la descripción se encuentra en la tabla 10 y 11.

**Tabla 10.** Tiempo de evolución con DM2 en pacientes que utilizan anticoagulantes orales directos en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Tiempo de diabetes mellitus	n	%
Menos de 5 años	4	14.3
5-10 años	5	17.9
Más de 10 años	19	67.9

**Tabla 11.** Número de fármacos para el control de la DM2 en pacientes que utilizan anticoagulantes orales directos en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Número de fármacos empleados para el control de diabetes mellitus	n	%
1	18	64.3
2	9	32.1
3	1	3.6
Uso de insulina	18	20

Además, se realizó un subanálisis en los pacientes con hipertensión arterial sistémica, los cuales, en su mayoría (67.2%) tienen más de 10 años con dicho padecimiento, y son controlados con 1 solo fármaco. El resto de la descripción se muestra en la tabla 12.

**Tabla 12.** Tiempo de evolución con DM2 en pacientes que utilizan anticoagulantes orales directos en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Tiempo de hipertensión	n	%
Menos de 5 años	12	18.7
5-10 años	9	14.1
Más de 10 años	43	67.2

**Tabla 13.** Número de fármacos para el control de la Hipertensión arterial sistémica en pacientes que utilizan anticoagulantes orales directos en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Número de fármacos empleados para el control de hipertensión	n	%
1	31	48.4
2	22	34.4
3	11	17.2
Uso de diuréticos	17	18.9

Por otra parte, se realizó un subanálisis dentro de la población con fibrilación atrial, en donde se encontró que la mayoría (38%) tiene entre 5 y 10 años con dicho padecimiento diagnosticado. Cabe destacar que el 84.8% de estos pacientes tienen un puntaje de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc mayor o igual a 3 puntos y el 45.6% tiene un puntaje de hemorragia HAS-BLED mayor o igual a 3. El resto de la descripción aparece en la tabla 14, 15 y 16.

**Tabla 14.** Tiempo de evolución con fibrilación atrial en pacientes que utilizan anticoagulantes orales directos en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Tiempo de fibrilación atrial	n	%
Menos de 1 año	1	1.3
1-5 años	29	36.7
5-10 años	30	38
Más de 10 años	17	21.5

**Tabla 15.** Riesgo de embolismo (CHA2DS2VASC) en pacientes que utilizan anticoagulantes orales directos en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

CHA2DS2VASC	n	%
1 punto	2	2.5
2 puntos	10	12.7
Más de 3 puntos	67	84.8

**Tabla 16.** Riesgo de hemorragia (HAS-BLED) en pacientes que utilizan anticoagulantes orales directos en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

HAS-BLED	n	%
0 puntos	5	5.5
1 punto	15	16.7
2 puntos	29	32.2
Más de 3 puntos	41	45.6

En cuanto a los estudios de laboratorio realizados en esta población, se encontró una mediana de hemoglobina de 14.4 (g/dL), hematocrito de 42.8%, creatinina 0.95 mg/dL y nitrógeno ureico de 18 mg/dl. El resto de los detalles se muestra en la tabla 17.

**Tabla 17.** Descripción de los laboratorios en pacientes tratados con anticoagulantes orales directos en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Variable	Total n=90	
	n	Mediana (RIC)
Hemoglobina (g/dl)	90	14.4(13.3-15.8)
Hematocrito (%)	90	42.8(39.4-47)
Plaquetas	90	205.5(173-246)
Creatinina (mg/dL)	90	0.95(0.77-1.1)
Nitrógeno ureico (mg/dL)	90	18(15-23)

En las tablas 18 y 19 se realizó un análisis bivariado para establecer la relación de las comorbilidades basales de los pacientes con los antecedentes del ictus y hemorragia. Para el antecedente de ictus no hubo alguna variable que tuviera relación con su aparición, sin embargo para el antecedente de hemorragia se observó una asociación con la presencia de INR lábil ( $p=0.05$ ).

**Tabla 18.** Relación de las comorbilidades con el antecedente de ictus en pacientes tratados con anticoagulantes directos en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Variables	Sin ictus n(%)	Con ictus n(%)	p
Diabetes mellitus	20 (33.3)	8(26.7)	0.52
Hipertensión arterial	42(70)	22(73.3)	0.74

Fibrilación atrial	51(85)	28(93.3)	0.25
Anticoagulación previa	42(70)	21(70)	1
INR lábil	24(40)	11(36.7)	0.76
Edad mayor de 65 años	48(80)	22(73.3)	0.47
Uso de ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios	10(16.7)	6(20)	0.69
Alcoholismo	1(1.7)	0	0.47
Prótesis valvular	0	1(3.3)	0.15
Cardiopatía isquémica	17(28.3)	8(26.7)	0.86
Cáncer	1(1.7)	2(6.7)	0.21

**Tabla 19.** Relación de las comorbilidades con el antecedente de hemorragia en pacientes tratados con anticoagulantes directos en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Variables	Sin hemorragia n(%)	Con hemorragia n(%)	p
Diabetes mellitus	27(31.8)	1(20)	0.58
Hipertensión arterial	61(71.8)	3(60)	0.57
Fibrilación atrial	74(87.1)	5(100)	0.39
Anticoagulación previa	58(68.3)	5(100)	0.13
INR lábil	31(36.5)	4(80)	0.05
Edad mayor de 65 años	65(76.5)	5(100)	0.21
Uso de ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios	16(18.8)	0	0.28
Alcoholismo	1(1.2)	0	0.8
Prótesis valvular	1(1.2)	0	0.8
Cardiopatía isquémica	24(28.2)	1(20)	0.68
Cáncer	3(3.5)	0	0.66

**Tabla 20.** Descripción de la tasa de filtrado glomerular en pacientes tratados con anticoagulantes orales directos en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Anticoagulante y dosis	n	Media±DE
Apixaban 2.5 mg	37	57.9±19.9
Apixaban 5 mg	34	91.2±25.1
Dabigatran 110 mg	2	70±36.8
Dabigatran 150 mg	7	107.4±43.7
Rivaroxaban 15 mg	2	73±19.8
Rivaroxaban 20 mg	8	98±25.1

p=0.000

## VI. DISCUSIÓN.

Se conoce de forma general que la mayoría de pacientes que consumen anticoagulantes orales comparten ciertas comorbilidades<sup>1,2</sup>. Respecto a la distribución por género, en nuestro estudio la mayoría fue del género femenino con un 57%, gran porcentaje de pacientes (67%) tenía antecedente de diabetes mellitus y el 71% de la población tenía hipertensión arterial sistémica de larga evolución, factor de riesgo conocido para eventos cardiovasculares adversos. La hipertensión arterial es el factor de riesgo más importante para la presencia de fibrilación auricular ya que al alterar la interacción ventrículo-arterial, el aumento de la presión sistólica aórtica genera hipertrofia ventricular izquierda, disfunción endotelial y riesgo de isquemia subepicárdica por disminución del tiempo de llenado diastólico. A su vez, la sobrecarga de presión de larga evolución, genera fibrosis que conduce a apoptosis y autofagia de miocitos lo cual contribuye a alteraciones de la conducción y en la generación de potenciales de acción que desencadenan la fibrilación auricular<sup>1,3,4-7</sup>. De la población estudiada, el 79% tenía antecedente de fibrilación auricular y hasta 30% antecedente de ictus cerebral. Por lo cual, la indicación más frecuentemente utilizada para iniciar terapia

anticoagulante fue la fibrilación auricular, teniendo un riesgo embólico moderado-alto en la mayoría de los pacientes con un score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc mayor o igual a 3 puntos. Por otro lado, el 45% de los pacientes tenían un puntaje de HASBLED mayor o igual a 3 puntos lo que indica riesgo hemorrágico elevado. Por tanto, la indicación de anticoagulación en nuestra población es similar a la indicación utilizada en poblaciones internacionales y el perfil del paciente es parecido en cuanto a la presencia de comorbilidades<sup>1,2</sup>. Los puntajes utilizados son únicamente herramientas clínicas, y aunque el riesgo de sangrado suele ser igual que el riesgo de eventos embólicos sistémicos, debemos valorar el riesgo beneficio de forma individual y hacer énfasis en la educación del paciente. Es importante mencionar que no se documentó evento alguno de trombosis o hemorragia durante el tratamiento con Anticoagulantes orales directos (ACODs). En comparación con el resto de la población mexicana, el grupo de pacientes estudiado en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chavez tiene mayor prevalencia de diabetes mellitus e hipertensión, ya que en el reporte de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) se encontró un 9.2% de proporción de adultos con diagnóstico previo de diabetes mellitus y de 5.21% para hipertensión arterial, lo cual representa que el grupo de pacientes estudiados tiene mayor riesgo cardiovascular y mayor riesgo de presentar eventos futuros.

Al igual que en otras poblaciones en donde se ha descrito que a mayor edad existe mayor riesgo de hemorragia<sup>1,2,7-9</sup>, en este estudio se encontró que la mayoría de pacientes fueron adultos mayores, con una media de edad de 75 años, lo cual representa un factor de riesgo para eventos de hemorrágicos. Sin embargo

es necesario mencionar que el riesgo global de sangrado debe ser valorado no sólo en base a la edad, si no a otros factores como el consumo de antiagregantes plaquetarios concomitante, interacciones medicamentosas, discrasias sanguíneas y enfermedades hepáticas entre otros. En relación a esto, aunque nuestro estudio no fue diseñado para evaluar desenlaces, en el análisis multivariado para eventos hemorrágicos se encontró una asociación estadísticamente significativa con la presencia de INR lábil con el uso de antagonistas de vitamina K, observado en 4 pacientes. Por lo cual, en este sentido es posible que la edad en nuestra población sea un factor de riesgo más importante para sangrado que en otras poblaciones, y que tenga significancia estadística, la cual no pudo ser demostrada por el tamaño de la muestra. Sin embargo, a pesar de que la edad pudiera representar un factor de riesgo en nuestra población, la ausencia de eventos hemorrágicos en pacientes con uso de anticoagulantes orales directos podría representar un parámetro de seguridad para su consumo.

La mayoría de los pacientes habían consumido antagonistas de la vitamina K entre 1 y 5 años antes del cambio a anticoagulantes orales directos. La causa más frecuente del cambio farmacológico fue el perfil de seguridad. El perfil de seguridad es crucial cuando el paciente no tiene adecuada adherencia al tratamiento, cuando tiene un mal control y monitorización de INR, cuando es un paciente de edad avanzada y tiene otros factores de riesgo para caídas como fragilidad entre otros. El medicamento más comúnmente prescrito fue el apixabán, a dosis de 2.5-5mg en el 71% de la población, lo cual puede reflejar que la percepción del médico en cuanto a prescribir un anticoagulante oral directo va de

la mano de la función renal, puesto que únicamente el 25% de la excreción de este fármaco ocurre por dicha vía<sup>1,2,6-9</sup>. Como se describió anteriormente, la tasa de filtrado glomerular es un factor clave a tomar en cuenta para indicar un nuevo anticoagulante oral<sup>6-9</sup>. De nuestra población, más del 50% de los pacientes se encontraron con una función renal en estadio I-II según la clasificación de KDIGO, candidatos ideales al consumo de apixabán.

Por tanto, el perfil del paciente que asiste a la clínica de anticoagulantes en el Instituto Nacional de Cardiología según nuestros resultados, indica que la mayoría de los pacientes serán del género femenino, mayores de 75 años, frecuentemente presentarán diabetes mellitus, hipertensión arterial y algún grado de obesidad (más frecuentemente sobrepeso grado I), y tendrán fibrilación auricular, lo cual confiere de forma global un riesgo cardiovascular de 40% de eventos cardiovasculares incluyendo eventos coronarios, cerebrovasculares e infarto no fatal en los siguientes de 10 años. Este alto riesgo cardiovascular va de la mano de la prevención de eventos cerebrovasculares lo cual, de acuerdo al perfil de este grupo de estudio, lo hace apto para el consumo de anticoagulantes orales directos, tanto por puntajes de riesgo para eventos cerebrovasculares isquémicos, como por el peso promedio encontrado, y función renal preservada representada por una tasa de filtrado glomerular mayor de 60 mL/min/m<sup>2</sup>. Todas estas características clínicas los convierten en pacientes con un adecuado perfil para el consumo de anticoagulantes orales directos de forma segura, y con una baja tasa de eventos hemorrágicos. Sin embargo, es necesario realizar estudios que vayan encaminados a evaluar desenlaces a largo plazo. Conociendo el perfil de este

grupo de pacientes, podemos incidir sobre el desarrollo de eventos cardiovasculares futuros mediante implementación de medidas de prevención secundaria como el uso de estatinas y modificación de estilo de vida.

## **VII. CONCLUSIONES.**

- La población en estudio fue en su mayoría del género femenino con una edad promedio de 75 años.
- Las comorbilidades más comunes fueron diabetes mellitus, hipertensión arterial y fibrilación auricular lo cual confiere un riesgo cardiovascular muy alto para eventos cardiovasculares y cerebrovasculares.
- La indicación de anticoagulación oral en su mayoría fue la presencia de fibrilación auricular.
- En promedio, el paciente que toma anticoagulantes orales directos utilizó al menos de 1 a 5 años antagonistas de la vitamina K, siendo el perfil de seguridad de los anticoagulantes orales directos la causa más frecuente para el cambio farmacológico.
- Según nuestro estudio, nuestra población tiene un perfil adecuado para el consumo de anticoagulantes orales directos, específicamente para el consumo de apixabán tomando en cuenta la edad, el peso, la función renal y el perfil de seguridad.
- Es necesario realizar más estudios en relación a la caracterización de nuestra población para identificar factores de riesgo que no pudieron ser identificados en nuestro estudio por el tamaño de la muestra.

- Es necesario realizar estudios en relación a desenlaces cardiovasculares con el uso de anticoagulantes orales en población mexicana.

## VIII. REFERENCIAS.

1. Gong IY, Kim RB. Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Can J Cardiol* [Internet]. 2013;29(7 SUPPL):S24–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2013.04.002>
2. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: Part 2. *Eur Heart J*. 2017;38(12):860–8.
3. Clemens A, Noack H, Brueckmann M, Lip GYH. Twice- Or once-daily dosing of novel oral anticoagulants for stroke prevention: A fixed-effects meta-analysis with predefined heterogeneity quality criteria. *PLoS One*. 2014;9(6):1–8.
4. Frost C, Nepal S, Wang J, Schuster A, Byon W, Boyd RA, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(5):776–86.
5. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: Insights from the ARISTOTLE trial.

Eur Heart J. 2012;33(22):2821–30.

6. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: Part 1. Eur Heart J. 2017;38(12):852–9.
7. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhave N, Schaubel DE, He K, et al. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States. Circulation. 2018;138(15):1519–29.
8. Vrijens B, Heidbuchel H. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: Considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence. Europace. 2015;17(4):514–23.
9. Heidbuchel H, Vrijens B. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC): considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence. Europace. 2015;17(8):1317–8.
10. Zhang D, Humphreys WG, Zhang H, Frost CE, Yu Z, Chen S, et al. Apixaban Metabolism and Pharmacokinetics after Oral Administration to Humans. Drug Metab Dispos. 2008;37(1):74–81.
11. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: Observations from the ARISTOTLE trial. Eur Heart J. 2014;35(28):1864–72.