



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**TÍTULO DE TESIS:
PRESCRIPCIÓN INAPROPIADA DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES
DIRECTOS DE ACUERDO A FUNCIÓN RENAL Y SU ASOCIACIÓN CON
MUERTE, EVENTOS TROMBÓTICOS Y HEMORRÁGICOS EN SUJETOS
CON FIBRILACIÓN AURICULAR.**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
CARDIOLOGÍA**

**PRESENTA:
DR. AXEL HIRAM HERNANDEZ PINEDA**

**TUTOR DE TESIS:
DR. LUIS MORENO RUIZ**

**COLABORADOR:
DRA. NELLY ROJAS JACOME**

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2021





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.



**Instituto Mexicano del Seguro Social
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI**



Titulo.

Prescripción inapropiada de anticoagulantes orales directos de acuerdo a función renal y su asociación con muerte, eventos trombóticos y hemorrágicos en sujetos con fibrilación auricular.

Alumno:

Axel Hiram Hernández Pineda

Médico Residente de Cardiología UMAE Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. Avenida Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México Teléfono (55) 56276900 Extensión 22164.

Correo electrónico: axel.hiram92@gmail.com

Matrícula: 991439646

Tutores de Tesis:

Luis Antonio Moreno Ruiz

Cardiólogo, ecocardiografista. Adscrito Servicio de Cardiopatías Valvulares, Degenerativas y Congénitas del Adulto. UMAE Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. Avenida Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México Teléfono (55) 56276900 Extensión 22164.

Correo electrónico: luismorenomd@hotmail.com.

Matrícula: 99374178

Nelly Rojas Jacome

Cardióloga, ecocardiografista. Servicio de Urgencias. UMAE Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. Avenida Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México Teléfono (55) 56276900 Extensión 22018.

Correo electrónico: nellyrojas83@live.com.mx

Matrícula: 99387518

Ciudad de México, Octubre 2021.

Título.

Prescripción inapropiada de anticoagulantes orales directos de acuerdo a función renal y su asociación con muerte, eventos tromboticos y hemorrágicos en sujetos con fibrilación auricular.

Dr. Guillermo Saturno Chiu
Director General
UMAE Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Sergio Claire Guzmán
Director Médico
UMAE Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Eduardo Almeida Gutiérrez
Director de Educación e Investigación en
Salud
UMAE Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dra. Karina Lupercio Mora
Jefe de la División de Educación en Salud
UMAE Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Luis Antonio Moreno Ruiz
Tutor de tesis
UMAE Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dra. Nelly Rojas Jacome
Tutor de tesis
UMAE Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación **36048**.
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 108**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 011 3018073**

FECHA Viernes, 13 de agosto de 2021

M.C. Luis Antonio Moreno Ruíz

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Prescripción inapropiada de los anticoagulantes orales directos de acuerdo a función renal y su asociación con muerte, eventos tromboticos y hemorrágicos en sujetos con fibrilación auricular.** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un Informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Horacio Márquez González
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 36048

Imprimir

IMSS
NECESIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Sandra e Israel, su apoyo incondicional, y el siempre creer en mí. La travesía año con año, con sus altos y bajos, no hubiera sido posible sin ustedes siempre brindándome todo de sí.

A mis amigos, a cada uno de ustedes, les agradezco infinitamente. La vida te hace ver cuan necesarias son las palabras de aliento, el compartir momentos, el sentirte parte, y eso con ustedes ha sido pleno siempre.

A mis maestros: Dr. Moreno, Dra. Rojas, Dra. Carrillo, Dr. Robles, Dra. García, Dr. Cruz, Dra. Rodríguez, Dra. Bocardo, Dr. Almeida y Dra. Lupercio. Les estaré eternamente agradecido. Parte de la naturaleza humana, es buscar ejemplos de vida, personas excepcionales, e intentar labrar un camino semejante a estas extraordinarias personas. Estas eminencias, con increíbles dotes, las conocí en el Hospital de Cardiología. Aspiro ser algún día la mitad de bueno que ellos.

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| I. Resumen..... | 7 |
| II. Antecedentes..... | 9 |
| III. Justificación..... | 17 |
| IV. Planteamiento del problema | |
| A. Pregunta de investigación..... | 18 |
| B. Hipótesis..... | 18 |
| V. Objetivo | |
| A. Objetivo general..... | 19 |
| B. Objetivos específicos..... | 19 |
| VI. Material y métodos | |
| A. Diseño del estudio..... | 21 |
| B. Universo de trabajo..... | 21 |
| C. Tamaño muestral..... | 21 |
| D. Criterios de selección..... | 21 |
| E. Definición y operacionalización de las variables..... | 21 |
| F. Procedimientos y descripción general del estudio..... | 28 |
| G. Análisis estadístico..... | 29 |
| H. Aspectos éticos..... | 29 |
| VII. Resultados..... | 31 |
| VIII. Discusión..... | 33 |
| IX. Conclusiones..... | 35 |
| X. Referencias..... | 36 |
| XI. Abreviaturas..... | 38 |
| XII. Anexos | |
| A. Escalas de isquemia y sangrado..... | 39 |
| B. Hoja de recolección de datos..... | 40 |
| C. Consentimiento informado..... | 41 |

RESUMEN

Prescripción inapropiada de anticoagulantes orales directos de acuerdo a función renal y su asociación con muerte, eventos tromboticos y hemorrágicos en sujetos con fibrilación auricular.

Hernandez-Pineda AH, Moreno-Ruiz LA, Rojas-Jacome N.

Antecedentes. La FA afecta 1 a 2 % de la población general y se espera que aumente en los próximos 50 años. Esta arritmia aumenta cinco veces el riesgo de accidente cerebrovascular y duplica el riesgo de mortalidad por cualquier causa. El manejo anticoagulante de la fibrilación auricular (FA) con los anticoagulantes orales directos (ACOD) inhibidores del factor Xa presentan ventajas respecto a los antagonistas de la vitamina K. En la actualidad existen pocos datos al respecto de la prescripción inapropiada (sobre o subdosificación) de acuerdo con la función renal.

Objetivo. En sujetos con FANV y de acuerdo a los diferentes ACOD disponibles (rivaroxabán y apixabán) medir la magnitud de la asociación de la prescripción ajustada a función renal (correcta, subdosificación o sobredosificación) [por recomendaciones de ajuste de los estudios pivotaes] con la ocurrencia de muerte, eventos adversos tromboticos (evento vascular cerebral, ataque isquémico transitorio, embolismo sistémico) o hemorrágicos (hemorragia mayor, hemorragia menor o hemorragia intracraneal) [según los criterios de la International Society on Thrombosis and Haemostasis] a un año de tratamiento, ajustado a los principales confusores.

Material y métodos. Se llevó a cabo un estudio de casos y controles anidado en una cohorte de sujetos con FANV mayores de 18 años, cualquier género, con prescripción de anticoagulantes orales directos (rivaroxabán y apixabán), de enero del 2019 a junio del 2020 y que cumplieron los criterios de selección establecidos. Se tomaron las variables clínicas y de laboratorio del expediente clínico y electrónico. Se realizó un análisis exploratorio inicial, así como análisis descriptivo de las variables. Se busco diferencias con análisis bivariado de acuerdo con la distribución de los datos con prueba t de student o U de Mann Whitney; y Chi cuadrada para las variables cualitativas. Se midió la fuerza de asociación de las variables propuestas con las variables dependientes y todas aquellas con un valor de $p < 0.20$ se ingresaron a una regresión logística multivariada. Se consideró un valor de $p \leq 0.05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS 25.0.

Resultados. Se llevó a cabo un registro en el Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI, de 171 sujetos con prescripción de anticoagulantes orales directos (rivaroxabán y apixabán) para el tratamiento de fibrilación auricular no valvular, de enero del 2019 a junio del 2020. Se excluyeron a cuatro sujetos por la imposibilidad de dar seguimiento. De los 167 sujetos incluidos, la mediana de edad fue de 65 años (IQ 54-73), 81 (48.5%) fueron mujeres y 86 (51.5%) fueron hombres; los cuales contaban con un IMC 28.5 kg/m² (± 5.3). La mediana de creatinina 1.0 mg/dl (IQ 0.83-1.1), con una tasa de filtrado glomerular 76.6 ml/min (IQ 59.5-97.4) con base en la fórmula de Cockcroft-Gault. Del total, solo 24 presentaban dosis inapropiadas de anticoagulación (14.3%). Se identificó que, de los pacientes con dosis inapropiadas, aquellos pacientes con tasa de filtrado glomerular < 50 ml/min correspondía a 19 sujetos (79%). Del total de sujetos con TFG < 50 ml/min (27 sujetos), la proporción de sujetos con dosis inapropiada corresponde al 70%, con dosis estándar en el 62%. En cuanto a los desenlaces, se observó un 4.2% de muertes en los sujetos con prescripción inapropiada y 1.4% con prescripción correcta. En cuanto al desenlace combinado de eventos tromboticos se observó en un 25% de los sujetos con dosis inapropiadas en comparación con un 2.8% con dosis correcta. En lo que correspondió a eventos hemorrágicos, se presentó sangrado menor en el 8.3% de los sujetos con dosis inapropiada en comparación con 3.5% con dosis correcta. Solo se observó un evento de sangrado mayor correspondiendo a hemorragia intracraneal en un sujeto con dosis

inapropiada. La magnitud de la asociación de la prescripción inadecuada de ACOD para el desenlace combinado de eventos trombóticos fue de 2.2 (IC95% 1.03-4.73; $p < 0.001$) sin observarse significancia estadística para las variables de muerte o resto de variables de forma individual.

Conclusión. Se identificó en nuestro estudio una dosificación inapropiada de anticoagulantes directos en la población con fibrilación auricular no valvular equivalente a la descrita en la literatura, siendo del doble a la descrita en la literatura en los sujetos con TFG < 50 ml/min. Asociado a un riesgo de 2.2 veces más de presentar eventos tromboembólicos.

Palabras clave: Fibrilación auricular, rivaroxabán, apixabán, trombosis, sangrado.

ANTECEDENTES

La fibrilación auricular (FA) es una arritmia supraventricular que se caracteriza electrocardiográficamente por la ausencia de ondas P organizadas, las cuales son sustituidas por oscilaciones rápidas o fibrilatorias (400 a 700 ciclos), también llamadas ondas f, que varían en amplitud, forma y duración de ciclo en ciclo y que están asociadas con una respuesta ventricular irregular y frecuentemente rápida cuando la conducción atrioventricular se encuentra intacta. La respuesta ventricular dependerá de las propiedades electrofisiológicas del nodo auriculoventricular, el nivel del tono simpático y parasimpático, la presencia o ausencia de vías de conducción accesorias y la acción de algunos fármacos.¹

Es una de las arritmias más frecuentes que se trata en la práctica clínica y la causa de hospitalización más frecuente dentro del grupo de estas enfermedades con cerca del 33%. La FA quintuplica el riesgo de accidente cerebrovascular y duplica el riesgo de mortalidad por cualquier causa².

La FA afecta 1 a 2 % de la población general y se espera que aumente en los próximos 50 años. En pacientes con un evento vascular cerebral agudo, el monitoreo Holter de 24 horas puede identificar la arritmia en uno de cada 20 individuos; sin embargo, los enfermos con esta arritmia pueden permanecer asintomáticos y sin diagnosticar (FA silente), por lo que en varias publicaciones se ha considerado que la prevalencia real está más cerca de 2 % de la población.^{3,4}

Es bien conocido que la prevalencia de la FA aumenta con la edad, que oscila entre < 1 % en población menor de 60 años y > 10 % en el grupo de 80 años o más. El riesgo de sufrir FA a lo largo de la vida es de aproximadamente 25 % en las personas que han alcanzado la edad de 40 años. Los varones están afectados más frecuentemente que las mujeres, sin embargo, estas últimas tienen mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas.²

En Estados Unidos la cifra estimada de personas con FA oscila entre 2,3 y 5 millones de personas.² Su incidencia se asocia a la edad y el sexo, y varía entre el 0.1% al año en personas menores de 40 años, y más del 1,5 % al año en mujeres y más del 2% en hombres mayores de 80 años.²

En una cohorte del condado de Olmsted, Minnesota, la incidencia de FA ajustada por edad por 1000 personas-año aumentó significativamente entre 1980 y 2000 desde 4,4 a 5,4 en hombres y 2,4 a 2,8 en mujeres; se observó un aumento relativo del 0,6% al año en la incidencia de la fibrilación auricular ajustada por edad. El número estimado de pacientes con fibrilación auricular en Estados Unidos fue de 3,2 millones en 1980 y de 5,1 millones en 2000, por lo que se prevé que para el año 2050 serán 12,1 a 15,9 millones ⁵.

En México existen datos limitados acerca de la FA; la mayor parte de las estadísticas provienen del Instituto Nacional de Cardiología, donde la FA representa 27.45 % de las consultas de urgencias, 6.3 % de la consulta de clínica de arritmias y 14 % de los egresos hospitalarios, sea como diagnóstico

primario o asociado con alguna cardiopatía. En la actualidad se están analizando los datos del Registro Mexicano de Fibrilación Auricular (REMEFA), así como el registro CARMEN AF, cuyo objetivo primario es determinar cuál es el estado de la tromboprofilaxis de la FA en México y conocer la morbimortalidad asociada a la enfermedad en por lo menos un año de seguimiento. ⁶

Existen numerosas clasificaciones de la FA basadas en la duración, presentación electrocardiográfica o en la actividad eléctrica auricular. La Sociedad Europea de Cardiología distingue cinco tipos de FA conforme la presentación y duración de la arritmia:²

a) Diagnosticada por primera vez: se considera a todo paciente que se presenta por primera vez con la FA demostrada por electrocardiograma, independientemente de la duración y severidad de los síntomas. ²

b) Paroxística: es autolimitada generalmente dentro de las primeras 48 horas (a partir de las cuales la probabilidad de conversión a ritmo sinusal espontánea es baja y debe considerarse la anticoagulación), aunque el paroxismo puede durar hasta siete días. ²

c) Persistente: cuando un episodio de FA dura más de siete días o es necesaria la cardioversión eléctrica o farmacológica.²

d) Persistente de larga duración: es aquella que ha durado un año o más en el momento en que se decide adoptar una estrategia de control del ritmo. ²

e) Permanente: cuando la arritmia ha sido refractaria a las estrategias de cardioversión o ha sido aceptada por el paciente y el médico tratante.²

La FA aislada es la que se manifiesta en pacientes de menos de 60 años, sin hipertensión ni signos de cardiopatía estructural. Además de lo ya mencionado se puede clasificar la fibrilación auricular por la afección o no de la válvula mitral como génesis de la arritmia; la FA asociada a estenosis mitral reumática con afección hemodinámica severa o la presencia de prótesis mecánica se conoce como FA valvular, mientras que el resto de los enfermos se clasifican como FA no valvular (FANV).²

Dentro de las complicaciones más graves de la FA se encuentra el cardioembolismo responsable de 20% a 25% de los casos de eventos vasculares cerebrales; su mortalidad es mayor a cualquier tipo de evento vascular cerebral, alcanzando hasta el 40% de ellos en el primer mes.⁷

Es por este motivo que la búsqueda del anticoagulante ideal nos ha llevado a cambios en la terapéutica actual. Antiguamente se consideraba a la Warfarina como tratamiento de elección para la prevención de dichas complicaciones, sin embargo, es un fármaco que tiene una farmacocinética de amplia variabilidad inter e intraindividuo una, además de una gran cantidad de interacciones con otros fármacos y con alimentos ricos en vitamina K lo que hace difícil llevar el control a través de la cuantificación del INR.²

En la actualidad los anticoagulantes orales directos (ACOD) inhibidores del factor Xa (dentro de los cuales destacan apixabán y rivaroxabán), tienen varias ventajas respecto a los antagonistas de la vitamina K, algunos ejemplos son el régimen de dosis fija, que elimina la necesidad de vigilar una prueba de laboratorio con INR, menores interacciones farmacológicas y un inicio de acción rápido que anula la necesidad de un tratamiento de transición. Algunas de sus desventajas con respecto al tratamiento con antagonistas de vitamina K es que son de mayor costo y que su vida media corta reduce el grado de protección contra trombosis si los enfermos no la toman en los intervalos establecidos.²

El rivaroxabán es un inhibidor selectivo del factor Xa, fue aprobado para la prevención de los accidentes cerebrovasculares así como eventos embólicos en pacientes con FANV en el 2011, gracias a los hallazgos del estudio Rivaroxabán Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF) uno de los tres estudios comparativos con Warfarina en pacientes con FANV en los que se demostró la ventaja de los nuevos anticoagulantes en la prevención de evento vascular cerebral isquémico y embolia sistémica. En él participaron más de 1.178 hospitales en 45 países para reclutar a 14,264 pacientes con FANV. Se incluyó a pacientes con FA persistente o paroxística documentada en al menos dos episodios y criterios de riesgo embólico moderado o alto, determinado por el antecedente de embolia previa o una puntuación CHADS2 $6 \geq 2$. El número de pacientes sin embolia previa y no más de dos criterios de riesgo se limitó al 10% de la población seleccionada, y el 54% de los enfermos habían sufrido ya algún episodio embólico. Los criterios de exclusión principales fueron prótesis valvulares, hemorragias activas o antecedentes de hemorragia, ictus en los 14 días anteriores, tratamiento con doble antiagregación o ácido acetilsalicílico en dosis > 100 mg/día, hemoglobina < 10 mg/dl y cifras de aclaramiento de creatinina < 30 ml/min.⁸

En resumen, fue un ensayo clínico multicéntrico a doble ciego y con distribución aleatoria en dos grupos: Warfarina y rivaroxabán; la dosis de rivaroxabán era de 20 mg en una dosis única diaria, excepto para los pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min, cuya dosis fue de 15 mg/día en una sola toma. En los pacientes asignados a Warfarina se intentó mantener un nivel de anticoagulación con un INR comprendido entre 2 y 3. El tiempo promedio en intervalo terapéutico fue del 55%. La mediana de seguimiento fue de 707 días; la tasa de abandono del tratamiento asignado a lo largo del estudio fue del 22% y la duración mediana del tratamiento, 590 días. El objetivo principal fue determinar si el rivaroxabán no era inferior a la Warfarina para el objetivo principal de ictus de cualquier causa o embolia sistémica en la población tratada según el protocolo ($n = 14.236$) y con un análisis por intención de tratar, es decir, por grupo de medicación asignado y hasta el final del seguimiento, independientemente de la medicación recibida. Se concluyó que el rivaroxabán en dosis de 20 mg/día o 15 mg/día ajustado la función renal resultó no inferior a la Warfarina para la prevención de los accidentes cerebrovasculares ni eventos embólicos sistémicos,

con un riesgo de hemorragia similar a la Warfarina; no obstante, las hemorragias intracraneales y mortales fueron menos frecuentes con el rivaroxabán.⁸

Basándose en los resultados del estudio ROCKET, la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos aprobó el empleo de rivaroxabán para reducir el riesgo de ictus y embolia sistémica en pacientes con FANV y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó su empleo con una indicación similar: prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes adultos con FANV con uno o más factores de riesgo como insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión arterial, edad \geq 75 años, diabetes mellitus, ictus o accidente cerebral isquémico transitorio.⁸

Por su parte el apixabán logro su aprobación en el año 2013 apoyado por el estudio ARISTOTLE, cuyo objetivo fue comparar apixabán y Warfarina en la prevención de ictus y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular y al menos un factor de riesgo de ictus.⁹

En lo que respecta al apixabán se realizó el estudio ARISTOTLE el cual fue aleatorizado, doble ciego y comparó apixabán con Warfarina (objetivo INR entre 2 y 3) en 18201 pacientes con FANV y al menos un factor de riesgo de ictus. La dosis de apixabán fue de 5 mg cada 12 horas y se tomó en cuenta un ajuste de la dosis de acuerdo con el cumplimiento al menos de dos de los siguientes criterios: edad mayor 80 años, creatinina mayor o igual a 1.5 y un peso menor a 60 kg; los sujetos que cumplieron estos criterios recibieron un ajuste de la dosis con 2.5 de apixabán cada 12 horas. El objetivo primario del estudio fue la presencia de ictus isquémico o hemorrágico o la embolia sistémica. El diseño del estudio fue de no inferioridad con objetivos secundarios para demostrar una eventual superioridad en cuanto al objetivo primario, tasas de sangrado mayor y mortalidad por cualquier causa.⁹

La duración media del seguimiento fue de 1.8 años. La tasa del resultado primario fue de 1.27 % por año en el grupo apixabán, en comparación con el 1.60 % por año en el grupo de Warfarina (HR 0.79, IC 95 % 0.66 – 0.95, $p < 0.001$ de no inferioridad, $p = 0.01$ para superioridad). La tasa de hemorragias graves fue del 2.13% por año en el grupo apixabán, en comparación con el 3.09% por año en el grupo de Warfarina (HR 0.69; IC 95 % 0.60-0.80, $p < 0.001$) y las tasas de muerte por cualquier causa fueron 3.52% y 3.94%, respectivamente (HR 0.89, IC 95% 0.80-0.99, $p=0.047$). La tasa de ictus hemorrágico fue de 0.24% por año en el grupo apixabán, en comparación con el 0.47% por año en el grupo de Warfarina (HR 0.51, IC 95% 0.35-0.75, $p < 0.001$), y la tasa de ictus isquémico o de origen incierto fue de 0.97 % por año en el grupo apixabán y 1.05 % por año en el grupo de Warfarina (HR 0.92, IC 95% 0.74 -1.13, $p=0.42$).⁹

Con todo ello se logró concluir que apixabán en dosis de 5 mg cada 12 horas o 2.5 mg cada 12 horas ajustado a la función renal, resulto superior a la Warfarina en la prevención del accidente cerebrovascular, así como eventos embólicos sistémicos y se asociaba con un riesgo menor de complicaciones hemorrágicas y mortalidad más baja.⁹

Estos datos obtenidos llevaron a que en la actualización de la guía 2019 de la AHA, la terapia de anticoagulación en el contexto de FANV, todo paciente con un score por CHA2DS2-VASc igual o mayor a 2 en el sexo masculino e igual o mayor 3 en el sexo femenino es candidato al uso de anticoagulantes orales (1A) haciendo referencia del uso de rivaroxabán y apixabán como 1A en todo paciente con FA que no presente una estenosis mitral de moderada a severa o una prótesis mecánica valvular dentro de sus antecedentes.¹⁰

Antes de iniciar el tratamiento con un anticoagulante directo, se debe realizar una valoración de la función renal y hepática (1B), con la finalidad de evitar complicaciones en el paciente por sobredosificación o intoxicación al no lograr un adecuado metabolismo hepático en el caso de ser este parte de la vía metabólica del fármaco, con revaloraciones anuales para ajuste de dosis o suspensión. Acorde a la recomendación de la guía todo paciente que cumpla dos de los tres criterios del estudio pivotal edad > 80 años, peso < 60 Kg ó creatinina sérica ≥ 1.5 mg/dL debe ajustarse la dosis a 2.5 mg c/12 horas para apixaban o CrCl ≤ 50 mL/min a 15 mg/día para rivaroxabán, es candidato a un ajuste de dosis (IIb), quedando sin lugar a tratamiento de este tipo de fármacos pacientes en una fase terminal enfermedad renal por el alto riesgo de complicaciones que se han reportado en diferentes estudios.¹⁰

La guía de práctica clínica mexicana sigue estas mismas recomendaciones, aunque no hace énfasis en los beneficios de los anticoagulantes orales directos en los pacientes más longevos o con riesgo elevado, los cuales se suelen tratar con antiagregantes plaquetarios.⁶

Existen factores como la edad avanzada, la disfunción renal o el bajo peso, donde valorar la relación riesgo-beneficio entre el sangrado y la prevención del embolismo es más complicado, por lo que con frecuencia se tiende a infra o sobre dosificar la anticoagulación. No obstante, estos pacientes con alto riesgo de sangrado son a la vez los que mayor puntuación presentan en el CHADS2 score, siendo también de alto riesgo isquémico. La reducción y ajuste de la dosis en consideración a peso, edad o creatinina pueden ser factores que generen intranquilidad en el médico tratante con respecto a la seguridad del enfermo.¹¹

En un metaanálisis que incluyó únicamente los ensayos clínicos realizados sobre la eficacia y seguridad de usar dosis reducidas de los ACOD en pacientes con alto riesgo de sangrado frente a Warfarina, se incluyeron los resultados de los análisis por subgrupos de los ensayos clínicos ROCKET-AF (rivaroxabán), ARISTOTLE (apixabán) y ENGAGE-AF TIMI 48 (edoxabán), pues éstos especificaron un subgrupo de pacientes de alto riesgo de sangrado a los que dieron dosis reducidas, y posteriormente se hizo un análisis de sensibilidad incluyendo los datos post hoc del RE-LY (dabigatrán), dado que las guías europeas recomiendan su ajuste de dosis en ciertos grupos. Se excluyeron estudios en fase II, observacionales o estudios realizados en el contexto de otras intervenciones.¹²

Los objetivos de este metaanálisis fueron valorar la eficacia y seguridad de los ACOD en dosis reducidas para pacientes seleccionados, en comparación con Warfarina y si estos efectos eran distintos entre dosis reducidas o completas.¹²

De un total de 7,351 pacientes, analizaron únicamente el desenlace de ictus o embolismo sistémico (eficacia) y hemorragias mayores (seguridad). En los pacientes que cumplían criterios de reducción de dosis, los eventos anuales tromboembólicos con 2.70 (IC 95% 2.26-3.70) y hemorrágicos 4.35 (IC 95% 4.23-5.70) eran mayores en éstos que en los pacientes candidatos a dosis estándar. El riesgo anual de ictus o embolismo sistémico fue 3.03% (IC 95% 2.47–3.59) con Warfarina y del 2.39% (IC 95% 1.80–2.98) con dosis reducidas de ACOD. El riesgo anual de sangrado mayor fue 4.98% (IC 95% 4.25–5.71) con Warfarina y del 3.60% (IC 95% 2.61–4.60) con ACOD. Se concluyó que no hay diferencias significativas entre los grupos con dosis reducidas o completas de ACOD en cuanto a ictus o embolismo sistémico y hemorragias mayores, cuando comparamos con la Warfarina. Tras incluir los datos posthoc del RE-LY, se observaron los mismos efectos por lo que se demostró que las dosis reducidas establecidas para la disfunción renal, presentan un adecuado rango de seguridad, sin perder la protección del paciente o tener el temor de generar sangrado por dosis excesivas, siempre y cuando el ajuste de dosis y selección del paciente sea el correcto.¹²

Sin embargo, a pesar de las indicaciones claramente establecidas y la cantidad de evidencia ofrecida sobre su seguridad, la dosificación inadecuada es algo cotidiano. De acuerdo con el estudio realizado por Yao X y colaboradores, el cual utilizó una gran base de datos administrativa de EU se identificaron 14,865 pacientes con FANV que iniciaron apixabán, dabigatrán o rivaroxabán entre el 1 de octubre de 2010 y el 30 de septiembre de 2015. Se examinó el uso de una dosis estándar en pacientes con indicación renal de dosis reducción (sobredosificación potencial) y uso de una dosis reducida cuando la indicación renal no está presente (subdosificación potencial). El objetivo principal fue investigar los patrones de dosificación de NOAC y los resultados asociados, es decir, accidente cerebrovascular (accidente cerebrovascular isquémico y embolia sistémica) y hemorragias graves en pacientes tratados en la práctica clínica habitual.¹³

Entre los 1,473 pacientes con una indicación renal de reducción de la dosis, el 43.0% estaba potencialmente sobredosificado, lo que se asoció con un mayor riesgo de hemorragia mayor (RR 2.19, IC 95% 1.07-4.46) pero no hubo diferencia estadísticamente significativa en evento vascular cerebral isquémico. Entre los 13,392 pacientes sin indicación renal para la reducción de la dosis, 13.3% estaban potencialmente subdosificados; esta dosis insuficiente se asoció con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular (RR 4.87; IC 95% 1.30-18.26), pero no hubo diferencias estadísticamente significativas en el sangrado mayor en pacientes tratados con apixabán. No hubo relaciones estadísticamente significativas en pacientes tratados con dabigatrán o rivaroxabán sin indicación renal.¹³

Con estos datos se logró concluir que estos patrones de prescripción pueden estar asociados con una peor seguridad sin beneficio en la eficacia en pacientes con enfermedad renal grave y una peor efectividad sin beneficio en la seguridad en pacientes tratados con apixaban con función renal normal o levemente deteriorada.¹³

Además de esta publicación de Yao y colaboradores, se valoró la seguridad en la modificación de la dosis de acuerdo con las características del paciente por Nielsen y colaboradores, cuyo objetivo fue examinar la efectividad clínica y la seguridad de apixaban 2.5 mg, dabigatrán 110 mg y rivaroxabán 15 mg en comparación con Warfarina en pacientes con fibrilación auricular que no habían tomado previamente un anticoagulante oral.¹⁴

Los pacientes aceptados en el estudio presentaban FANV sin antecedente de uso de otro anticoagulante previamente, estos pacientes se reclutaron desde agosto de 2011 a febrero de 2016. Para controlar las diferencias iniciales en la población, se calculó un puntaje de propensión a recibir cualquiera de las cuatro alternativas de tratamiento para aplicar un peso de probabilidad de tratamiento inverso. Los pacientes fueron seguidos en los registros desde el inicio del tratamiento para el resultado primario de efectividad del accidente cerebrovascular isquémico / embolia sistémica y para el resultado principal de seguridad de cualquier evento hemorrágico. Entre 55 644 pacientes con FANV que cumplían los criterios de inclusión, la cohorte se distribuyó según el tratamiento: apixaban n = 4400; dabigatrán n = 8875; rivaroxabán n = 3476; Warfarina n = 38 893. Durante un año de seguimiento, apixabán se asoció con una tasa de eventos más alta (ponderada) de accidente cerebrovascular isquémico / embolia sistémica (4.8 %), mientras que dabigatrán, rivaroxabán y Warfarina tuvieron tasas de eventos de 3.3%, 3.5% y 3.7%, respectivamente. En la comparación entre un ACOD y Warfarina, respecto al desenlace de efectividad, los resultados fueron RR 1.19 (IC 95 % 0.95-1.49) para apixabán, RR 0.89 (IC 95 % 0.77-1.03) para dabigatrán y RR 0.89 (IC 95 % 0.69-1.16) para rivaroxabán. Para el resultado de seguridad principal versus Warfarina, los resultados fueron RR 0.96 (IC 95 % 0.73-1.27) para apixaban, RR 0.80 (0.70-0.92) para dabigatrán y RR 1.06 (0.87- 1.29) para rivaroxabán.¹⁴

Se observó que apixabán 2.5 mg dos veces al día se asoció con una tendencia hacia tasas más altas de accidente cerebrovascular isquémico / embolia sistémica en comparación con Warfarina, mientras que rivaroxabán 15 mg una vez al día y dabigatrán 110 mg dos veces al día mostraron una tendencia hacia tasas tromboembólicas más bajas. Los resultados no fueron significativamente diferentes. Las tasas de sangrado (el principal resultado de seguridad) fueron significativamente más bajas para dabigatrán, pero no significativamente diferentes para apixaban y rivaroxabán en comparación con warfarina.¹⁴

Con estos antecedentes se sabe que la modificación de la dosis en la prescripción de los anticoagulantes directos protege al paciente y garantiza el cumplimiento de las metas terapéuticas evitando complicaciones que podrían resultar mortales.¹⁵

JUSTIFICACIÓN

La FANV es la arritmia sostenida más frecuente en el ser humano, su incidencia estimada es de 570 en hombres y de 360 en mujeres por cada 100,000 habitantes estimándose en 5 millones los casos nuevos por año en el mundo, sin embargo, aún no contamos en nuestro país con registros sobre la incidencia en nuestra población.

Dentro de sus complicaciones la más grave es el cardioembolismo cerebral responsable de 20% a 25% de los casos de eventos vasculares cerebrales; su mortalidad es mayor a cualquier tipo de evento vascular cerebral, alcanzando hasta el 40% en el primer mes.

El alto riesgo de recurrencia y gravedad clínica es la base de la indicación de anticoagulación oral por tiempo indefinido en estos pacientes, la anticoagulación reduce el riesgo de ocurrencia y recurrencia de los eventos vasculares cerebrales asociados a la prevención de la fibrilación auricular con una reducción de un riesgo global aproximadamente del 64%.

En la actualidad existen pocos datos al respecto de la prescripción inapropiada (sobre o subdosificación) de acuerdo con la función renal siguiendo las recomendaciones tanto de los estudios pivotaes como de las guías nacionales e internacionales. Es aquí, donde radica la importancia de obtener datos de la frecuencia de prescripción adecuada e inadecuada de los ACOD para identificar un área de oportunidad en la atención médica, con el fin de mejorar e implementar alguna medida que garantice la adecuada prescripción de estos fármacos y con ello reducir complicaciones, así como dar pie a futuras líneas de investigación.

El establecer un antecedente de esta información nos permite realizar un mapeo de la posología utilizada en estos pacientes, tomando en cuenta que la mayoría presentan múltiples comorbilidades, así como características estructurales y raciales que ofrecen un reto en la elección del anticoagulante ideal y su adecuada prescripción. Cabe destacar que este estudio también nos permite darnos cuenta, que la decisión de dosificar a un paciente con un tratamiento subóptimo o sobre dosificación, podría generar un impacto negativo en el mismo, creando no solo un riesgo mayor en presentar alguna complicación, sin siquiera garantizar el objetivo primario del tratamiento que es evitar complicaciones trombóticas en nuestros enfermos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Pregunta de investigación

En sujetos con FANV y de acuerdo con los diferentes ACOD disponibles (rivaroxabán y apixabán):

¿Cuál es la magnitud de la asociación de la prescripción ajustada a función renal (correcta, subdosificación o sobredosificación) y la ocurrencia de muerte, eventos adversos trombóticos o hemorrágicos, a un año de tratamiento, ajustado a los principales confusores?

Hipótesis

De acuerdo con un proxy estimado por el estudio de Yao X (13):

La subdosificación de apixaban se asociará con un HR 4.87 de eventos trombóticos adversos a un año de tratamiento.

OBJETIVOS

Objetivo general

En sujetos con FANV y de acuerdo a los diferentes ACOD disponibles (rivaroxabán y apixabán):

Medir la magnitud de la asociación de la prescripción ajustada a función renal (correcta, subdosificación o sobredosificación) [por recomendaciones de ajuste de los estudios pivotaes] con la ocurrencia de muerte, eventos adversos trombóticos (evento vascular cerebral, ataque isquémico transitorio, embolismo sistémico) o hemorrágicos (hemorragia mayor, hemorragia menor o hemorragia intracraneal) [según los criterios de la International Society on Thrombosis and Haemostasis] a un año de tratamiento, ajustado a los principales confusores.

Objetivos específicos

En sujetos con FANV y de acuerdo a los diferentes ACOD disponibles (rivaroxabán y apixabán):

1. Describir la frecuencia de prescripción correcta, subdosificación y sobredosificación de acuerdo a la función renal [recomendaciones de ajuste de los estudios pivotaes].
2. Medir y comparar la frecuencia de muerte de acuerdo a la prescripción ajustada a función renal (correcta, subdosificación o sobredosificación) [por recomendaciones de ajuste de los estudios pivotaes] a un año de tratamiento.
3. Medir y comparar la frecuencia de eventos adversos trombóticos (evento vascular cerebral, ataque isquémico transitorio, embolismo sistémico) [criterios de la International Society on Thrombosis and Haemostasis] de acuerdo a la prescripción ajustada a función renal (correcta, subdosificación o sobredosificación) [por recomendaciones de ajuste de los estudios pivotaes] a un año de tratamiento.
4. Medir y comparar la frecuencia de eventos adversos hemorrágicos (hemorragia mayor, hemorragia menor o hemorragia intracraneal) [criterios de la International Society on Thrombosis and Haemostasis] de acuerdo a la prescripción ajustada a función renal (correcta, subdosificación o sobredosificación) [por recomendaciones de ajuste de los estudios pivotaes] a un año de tratamiento.
5. Medir la magnitud de la asociación de la prescripción ajustada a función renal (correcta, subdosificación o sobredosificación) [por recomendaciones de ajuste de los estudios pivotaes] con la ocurrencia de muerte en sujetos con FANV ajustado a los principales confusores, a un año de tratamiento.
6. Medir la magnitud de la asociación de la prescripción ajustada a función renal (correcta, subdosificación o sobredosificación) [por recomendaciones de ajuste de los estudios pivotaes] con la ocurrencia de eventos adversos trombóticos (evento vascular cerebral, ataque isquémico

transitorio, embolismo sistémico) [criterios de la International Society on Thrombosis and Haemostasis] ajustado a los principales confusores, a un año de tratamiento.

7. Medir la magnitud de la asociación de la prescripción ajustada a función renal (correcta, subdosificación o sobredosificación) [por recomendaciones de ajuste de los estudios pivotaes] con la ocurrencia de eventos adversos hemorrágicos (hemorragia mayor, hemorragia menor o hemorragia intracraneal) [criterios de la International Society on Thrombosis and Haemostasis], a un año de tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DE ESTUDIO

Enfoque metodológico: Casos y controles anidado en una cohorte.

Por el control de la maniobra experimental: Observacional.

Por la causalidad: Longitudinal

Por la captación de la información: Ambilectivo

POBLACION DE ESTUDIO

Población diana: Sujetos mayores de 18 años, de cualquier sexo, con diagnóstico de FANV en tratamiento con ACOD (apixaban o rivaroxabán).

Población accesible: Sujetos mayores de 18 años, de cualquier sexo, con diagnóstico de FANV tratados en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de cardiología del Centro Médico Nacional "Siglo XXI", del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de México en tratamiento con ACOD (apixaban o rivaroxabán).

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Tomando en cuenta el cálculo del tamaño de muestra a partir del estudio de Yao y colaboradores (13) para la subdosificación de apixaban de acuerdo con las recomendaciones de los estudios pivotaes se obtuvo un HR de 4.87, por tanto, para una potencia del 80 % se necesitan 250 casos y 250 controles.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años, de cualquier sexo, diagnóstico de FANV, en tratamiento con ACOD (rivaroxabán y apixabán).

Criterios de no inclusión:

- * Hepatopatía.
- * Enfermedades hematológicas.

* Embarazo o lactancia.

* Enfermedad renal crónica con estimación de filtración glomerular < 15 ml/kg/min o en terapia de sustitución renal.

* Tratamiento con antiagregantes plaquetarios.

Criterios de eliminación:

*El criterio de eliminación fue para aquellos pacientes con alguna carencia estructural en el expediente clínico que impidan el llenado completo de la hoja de recolección de datos.

DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

Variable independiente:

1. Prescripción ajustada a función renal.

Definición conceptual: se refiere a la dosificación de los ACOD ajustada a la función renal en los sujetos con FANV después de revisar los criterios de ajuste de los estudios pivotaes ROCKET Y ARISTOTLE, para rivaroxabán y apixaban respectivamente.

Definición operacional.

- A) **Rivaroxabán:** Se considerará prescripción correcta cuando se otorguen 20 mg al día en sujetos con estimación de FG de > 50 ml/min por formula de Crockoft Gault o 15 mg con estimación de FG 15-49 ml/min. Se considerará como como subdosificación en caso de prescripción de 15 mg si la estimación de FG es mayor de 50 ml/min y como sobredosificación en caso de prescripción de 20 mg y estimación de FG < 50 ml/min sobredosificación y como subdosificación en caso de prescripción de 15 mg si la estimación de FG es mayor de 50 ml/min.
- B) **Apixaban.** Se considerará prescripción correcta cuando se otorguen 5 mg bid en sujetos con < 2 criterios: peso < 60 kg, edad > 80 años o creatinina > 1.5 mg/dl o bien 2.5 mg bid cuando cumple > 2 criterios. Se considerará como subdosificación en caso de prescripción de 2.5 mg y cumplimiento de < 2 criterios y como sobredosificación en caso de prescripción de 5 mg y cumplimiento de > 2 criterios.

Tipo de variable: cualitativa nominal politómica.

Escala de medición: prescripción correcta, subdosificación ó sobredosificación.

Variables dependientes:

1. Muerte.

Definición conceptual: se define como el cese de la vida o la ausencia total de signos vitales, como consecuencia de la imposibilidad orgánica de sostener el proceso homeostático

Definición operacional: se tomará como fuente el expediente clínico, certificado de defunción o bien la confirmación de un familiar del fallecimiento del sujeto.

Tipo de variable: cualitativa nominal dicotómica.

Escala de medición: presente o ausente.

2. Eventos trombóticos adversos.

2.1 Evento vascular cerebral.

Definición conceptual: Es una alteración neurológica, se caracteriza por su aparición brusca, generalmente sin aviso, con síntomas de 24 horas o más, causando secuelas y muerte

Definición operacional. Se tomará como el antecedente en el expediente clínico o electrónico en el que se mencione una alteración neurológica con más de 24 horas de duración del inicio de sus síntomas, presentando o no secuela.

Tipo de variable: cualitativa nominal dicotómica.

Escala de medición: Presente o ausente.

2.1 Ataque isquémico transitorio.

Definición conceptual: Un accidente isquémico transitorio se define como la interrupción transitoria o temporal del flujo de sangre a una parte del cerebro. Una persona tendrá síntomas similares a un accidente cerebrovascular hasta por 24 horas. En la mayoría de los casos, los síntomas duran entre 1 y 2 horas.

Definición operacional: Se tomará como el antecedente en el expediente clínico o electrónico en el que se mencione una alteración neurológica con menos 24 horas de sintomatología, con recuperación completa de la función cognitiva, motora o ambas.

Tipo de variable: cualitativa nominal dicotómica.

Escala de medición: Presente o ausente.

2.3 Embolismo sistémico.

Definición conceptual: es un proceso que implica la formación de un coágulo en la circulación sanguínea y se clasifica en varios diversos tipos, según la situación del trombo.

Definición operacional: Se tomará como el antecedente en el expediente clínico/electrónico en el que se mencione la complicación de un embolismo sistémico o bien antecedente proporcionado por el enfermo o familiares.

Tipo de variable: cualitativa nominal dicotómica.

Escala de medición: Presente o ausente.

3. Eventos hemorrágicos:

3.1 Hemorragia mayor.

Definición conceptual: Sangrado fatal, sangrado sintomático en un área u órgano crítico, como intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular, pericárdico, intramuscular con síndrome compartimental o bien sangrado que causa un descenso en el nivel de hemoglobina de 2 g/dl o mayor que conduce a la transfusión de dos o más unidades de sangre completa o concentrado eritrocitario de acuerdo a la definición de la ISTH.

Definición operacional: Se tomará como el antecedente en el expediente clínico/electrónico el antecedente de hemorragia que cumpla la definición de hemorragia mayor de ISTH o bien antecedente proporcionado por el enfermo o familiares.

Tipo de variable: cualitativa nominal dicotómica.

Escala de medición: Presente o ausente.

3.2 Hemorragia menor.

Definición conceptual: Se considera como sangrado menor a todas las hemorragias que no cumplen los criterios de hemorragia mayor de la ISTH.

Definición operacional: Se tomará como el antecedente en el expediente clínico/electrónico el antecedente de hemorragia que cumpla la definición de hemorragia menor de ISTH o bien antecedente proporcionado por el enfermo o familiares.

Tipo de variable: cualitativa nominal dicotómica.

Escala de medición: Presente o ausente.

3.3 Hemorragia intracraneal.

Definición conceptual: La hemorragia intracraneal ocurre cuando de forma espontánea y súbita hay ruptura de un vaso sanguíneo dentro de la cavidad craneal, puede ser intraparenquimatosa o subaracnoidea.

Definición operacional: Se tomará como el antecedente en el expediente clínico/electrónico el antecedente de hemorragia que cumpla la definición de hemorragia intracraneal o bien antecedente proporcionado por el enfermo o familiares.

Tipo de variable: cualitativa nominal dicotómica.

Escala de medición: Presente o ausente.

Variables descriptoras/confusoras

1. Género.

Definición conceptual: Conjunto de personas o cosas que tienen características generales comunes.

Definición operacional. Dato expresado en el expediente clínico siendo clasificado como masculino o femenino.

Tipo de variable: cualitativa nominal dicotómica.

Escala de medición: masculino, femenino.

2. Edad.

Definición conceptual: Medida cronológica que abarca el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la captura de datos.

Definición operacional: Valor numérico expresado en años registrado en el expediente clínico.

Tipo de variable: cuantitativa discreta.

Escala de medición: años.

3. Puntaje CHA2DS2 VASc.

Definición conceptual: Es un instrumento muy utilizado con el fin de estimar, de una forma relativamente sencilla el riesgo de sufrir un evento vascular cerebral embólico en sujetos con FANV.

Definición operacional. Se aplicara la escala con el otorgamiento de 2 puntos para el caso de edad ≥ 75 años o antecedente de evento vascular cerebral/ataque isquémico transitorio o embolismo

sistémico y 1 punto en caso de insuficiencia cardíaca, antecedente de hipertensión, diabetes, ser mujer, edad 65-74 años o enfermedad vascular. Se integra al final la sumatoria del total.

Tipo de variable: cuantitativa discontinua.

Escala de medición: Puntos.

4. Puntaje HAS BLEED.

Definición conceptual: Es un sistema de evaluación que mide el riesgo de padecer en un año una hemorragia importante, por su monto o su localización (Intracraneal, con descenso de la Hb de más de 2 g/L, y/o necesidad de transfusión).

Definición operacional: Se aplicará la escala con el otorgamiento de 1 punto en caso de ser positivas cada una de las siguientes variables: hipertensión > 160 mm Hg, insuficiencia hepática o renal, evento vascular cerebral, hemorragia, reciente, INR lábil, consumo de alcohol o drogas y edad \geq 65 años. Se integra al final la sumatoria de puntos.

Tipo de variable: cuantitativa discontinua.

Escala de medición: Puntos.

5. Creatinina.

Definición conceptual: Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre de los vertebrados y que se excreta por la orina.

Definición operacional: Este dato será adquirido directamente del expediente clínico y en caso de no contar con un resultado impreso, se ingresará a expediente electrónico de laboratorios con el número de seguridad del sujeto para la captura de dicho valor.

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Escala de medición: mg/dl.

6. Filtración glomerular:

Definición conceptual: es el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman.

Definición operacional: La fórmula de Cockcroft-Gault para estimar el aclaramiento de creatinina es: $CrCl = ([140 \text{ años}] \times \text{peso en kg}) / (\text{creatinina sérica} \times 72)$ con ajuste de acuerdo al sexo.

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Escala de medición: ml/min.

7. Tabaquismo.

Definición conceptual: Intoxicación aguda o crónica producida por el consumo abusivo de tabaco.

Definición operacional: Se definirá como el consumo activo, pasivo o finado de tabaco, sin tomar en cuenta la cantidad de cigarrillos día, sea por antecedente del expediente electrónico o al interrogatorio.

Tipo de variable: cualitativa nominal dicotómica.

Escala de medición: Presente o ausente.

8. Hipertensión arterial sistémica.

Definición conceptual: es un trastorno en el que los vasos sanguíneos tienen una tensión persistentemente alta, lo que puede dañarlos

Definición operacional: Se definirá como una tensión arterial mayor de 140/90 mm documentado en nota médica o que el sujeto ya se encuentra bajo esquema terapéutico con antihipertensivos.

Tipo de variable: cualitativa nominal dicotómica

Escala de medición: Presente o ausente.

9. Diabetes mellitus.

Definición conceptual: Afección crónica que afecta la manera en la que el cuerpo procesa la glucosa en sangre.

Definición operacional: Se tomará como presente con una cuantificación de glucosa en ayuno mayor a 126, o la necesidad del consumo de fármacos para lograr un adecuado control metabólico, así como el antecedente descrito en nota de expediente clínico, o nota medica digital.

Tipo de variable: cualitativa nominal dicotómica.

Escala de medición: Presente o ausente.

10. Insuficiencia cardiaca.

Definición conceptual: es una afección en la cual el corazón ya no puede bombear sangre rica en oxígeno al resto del cuerpo de forma eficiente.

Definición operacional: Se tomará el antecedente redactado en la nota medica sin hacer distinción entre la FEVI.

Tipo de variable: cualitativa nominal dicotómica.

Escala de medición: Presente o ausente.

PROCEDIMIENTOS Y DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se incluyeron por muestreo consecutivo a pacientes que contaban con el diagnóstico de FANV paroxística, persistente (> 7 días y < 1 año) persistente de larga duración (> 1 año) y permanente (refractaria a las estrategias de cardioversión o ha sido aceptada por el paciente y el médico tratante) mayores de 18 años, de cualquier género, referidos del primer, segundo y tercer nivel de atención, consulta externa, gabinetes, urgencias o rehabilitación, que pertenecían a la población derechohabiente del Hospital de Cardiología CMN SXXI, que se encontraban bajo tratamiento con rivaroxabán y apixaban, de enero 2019 a junio 2020, que tuvieron resultados de la prueba de creatinina antes del inicio del tratamiento y que cumplían los criterios de selección establecidos.

Estos datos fueron tomados del registro de pacientes con FANV, de la consulta externa Hospital de Cardiología CMN SXXI. Tanto los datos demográficos, como los datos necesarios para cada una de las variables fueron recolectados de esta base de pacientes, en caso de no contar con los datos necesarios, se recabaron de expediente clínico o electrónico, en lo que respecta a valores de laboratorio estos se tomaron del expediente clínico o directamente del sistema digital de expediente electrónico de laboratorio, que por medio del número de seguridad del sujeto se obtuvieron dichos valores.

Como control de calidad, todos y cada uno de los datos obtenidos fueron corroborados por dos investigadores diferentes.

Para el cálculo de la función renal se tomó el resultado más próximo del paciente en los últimos 3 meses previo al inicio del tratamiento farmacológico. Se calculó la estimación de la tasa de filtración glomerular utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault, ya que esta ecuación fue la utilizada dentro de los estudios pivótales. El peso del paciente fue obtenido de la nota de consulta externa previa al inicio de la administración de fármaco expresado en kg.

Se consideró que los pacientes tenían una indicación renal para la reducción de la dosis para rivaroxabán con una TFGe <50 ml / min / 1,73 m², mientras que la indicación de reducción de dosis con apixaban (según la etiqueta del producto aprobada) requiere 2 de los siguientes 3 criterios: edad ≥80 años, peso ≤60 kg y nivel de sérico de creatinina ≥1.5 mg / dl.

Se definió como embolismo sistémico todo evento vascular cerebral que genera déficit motor o neurosensorial tomando este antecedente en la descripción de las notas médicas, así como ataque isquémico transitorio a todo evento que genere déficit motor o neurosensorial con una duración menor de 24 horas de sus síntomas y con recuperación integral de las mismas.

Para los eventos hemorrágicos se utilizó la escala ISTH, clasificando en sangrado mayor o menor, dando más características de estos criterios en la descripción de las variables operacionales.

El seguimiento de cada sujeto fue de un año, cuando la información del sujeto no se encontró completa en el expediente clínico o electrónico, se obtuvieron datos con apoyo del departamento de trabajo social para comunicarnos con el sujeto y poder de esta manera adquirir la información necesaria, siempre manteniendo la privacidad y confidencialidad.

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó un análisis exploratorio inicial. Se realizó una prueba de normalidad para determinar el tipo de distribución de datos. El análisis univariado de las variables continuas se describirán de acuerdo con su distribución (promedio +/- desviación estándar, mediana y percentiles), las variables cualitativas se expresarán como frecuencias y porcentajes. Para comparación entre variables cualitativas se utilizó chi cuadrada o exacta de Fisher de acuerdo con los valores esperados. Para el análisis de variables cuantitativas se utilizó prueba t de Student en caso de distribución normal o bien U de Mann Whitney en caso de distribución diferente a la normal. Se realizó un análisis bivariado donde se evaluó la fuerza de asociación de las variables clínicas y paraclínicas propuestas, con las variables dependientes y todas aquellas con valor de $p < 0.20$ se ingresaron a una regresión logística multivariada. Se consideró un valor de $p \leq 0.05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS 25.0.

ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo fue sometido a evaluación por parte del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación. El presente estudio y los procedimientos realizados se apegan al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, así como con la declaración de Helsinki y sus enmiendas de acuerdo con los siguientes apartados:

- a) **Riesgo de la investigación.** De acuerdo con la Ley General de Salud, es un estudio de riesgo mínimo (procedimientos en exámenes físicos o diagnósticos que para este caso son el interrogatorio y la antropometría), además de que se realizó en algunos casos localización vía telefónica por lo que para ello se solicitó la firma de consentimiento informado. Se incluye, asimismo, la solicitud de autorización para el uso de información incluyendo medicación prescrita, del expediente clínico.

- b) **Posibles beneficios:** El sujeto de estudio no recibió ningún beneficio directo de su participación, sin embargo, los resultados del proyecto permitirán un aporte al conocimiento de la enfermedad.

- c) **Balance riesgo-beneficio:** Es un estudio de riesgo mínimo puesto que la única intervención de los investigadores es la somatometría y la captura de los datos del expediente clínico del paciente, así como la localización telefónica, con la previa autorización del mismo.
- d) **Confidencialidad.** Los investigadores se comprometieron a resguardar los datos obtenidos de los sujetos de investigación (datos demográficos, variables antropométricas, prescripción médica) y que todos son anónimos; para ello las hojas de recolección de datos serán identificadas con un folio alfa-numérico consecutivo que corresponderá con los datos que puedan identificar al sujeto de estudio y solo el tutor y el alumno de posgrado tendrán acceso a los mismos. Se solicitó además un seguimiento telefónico para los sujetos que no cumplan con todos los datos necesarios en el expediente clínico con la finalidad de disminuir las potenciales pérdidas con el compromiso de que solo el alumno auxiliado por trabajo social utilizó los datos con ese solo fin.
- e) **Consentimiento informado.** Este fue otorgado a los participantes para la autorización de información de expediente clínico con fines de la investigación protegiendo el anonimato del sujeto.
- f) **Selección de participantes:** Toda vez que los sujetos participantes son derechohabientes del IMSS y que se realizó un muestreo consecutivo, todos los sujetos con el padecimiento tuvieron la posibilidad de participar.
- g) **Conflictos de interés:** No hay conflictos de interés por parte de ninguno de los miembros del equipo de investigación en este proyecto.

PRODUCTOS ESPERADOS

Los principales productos de la ejecución de este proyecto de investigación se resumen de la siguiente manera:

- La constitución de una base de datos sobre los pacientes con FANV bajo tratamiento con anticoagulantes directos, en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional "Siglo XXI".
- Edición de material impreso en la forma de una Tesis de Postgrado de Especialidad y publicación de un artículo científico.

RESULTADOS

Se llevó a cabo un registro en el Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI, de 171 sujetos con prescripción de anticoagulantes orales directos (rivaroxabán y apixabán) para el tratamiento de fibrilación auricular no valvular, de enero del 2019 a junio del 2020. Se excluyeron a cuatro sujetos por la imposibilidad de dar seguimiento por falta de expediente clínico o imposibilidad de localización.

De los 167 sujetos incluidos, la mediana de edad fue de 65 años (IQ 54-73), 81 (48.5%) fueron mujeres y 86 (51.5%) fueron hombres; los cuales contaban con una mediana de talla de 1.63 m (IQ 1.54-1.7) m, promedio de peso 75.6 kg (\pm 15.9) e IMC 28.5 kg/m² (\pm 5.3). La mediana de creatinina 1.0 mg/dl (IQ 0.83-1.1), con una tasa de filtrado glomerular 76.6 ml/min (IQ 59.5-97.4) con base en la fórmula de Cockcroft-Gault. Dentro de los antecedentes personales se observó una frecuencia de 40.1% de tabaquismo, 59.9% de hipertensión arterial sistémica, 25.1% de diabetes mellitus tipo 2, y 32.9% de insuficiencia cardiaca crónica.

En lo relativo a la fibrilación auricular, se observó una mediana de riesgo trombotico calculado por la escala CHA₂DS₂-VASc de 3 (IQ 2-4), y una mediana de riesgo hemorrágico calculado por la escala HAS-BLED de 1 (IQ 0-1). De acuerdo con el tipo de FA, se observaron bajo la clasificación de FA paroxística a 110 sujetos (65.9%), FA persistente a 14 (8.4%), FA persistente de larga duración 18 (10.8%) y FA permanente a 25 (15%).

Del total de la muestra incluida, solo 24 presentaban dosis inapropiadas de anticoagulación (14.3%), de los cuales 23 correspondían al grupo de rivaroxabán y 1 correspondía al grupo de apixabán. Se identificó que, de los pacientes con dosis inapropiadas, aquellos pacientes con tasa de filtrado glomerular <50 ml/min correspondía a 19 sujetos (79%), de los cuales 17 se encontraban sobredosificados, y 2 se encontraban infradosificados con dosis de 10 mg. El resto de los sujetos con dosis inapropiada correspondía a 4 pacientes con TFG \geq 50 ml/min, que se encontraban subdosificados. Del total de sujetos con TFG <50 ml/min (27 sujetos), la proporción de sujetos con dosis inapropiada corresponde al 70%, con dosis estándar en el 62%.

En cuanto a los desenlaces se observó un 4.2% de muertes en los sujetos con prescripción inapropiada y 1.4% con prescripción correcta. El 12.5% de los sujetos con dosis inapropiada presentaron eventos vasculares cerebrales, comparado con el 0.7% de los sujetos con dosis correcta. Se presentó el desenlace de ataque isquémico transitorio en un 12.5% y 1.4%, en sujetos con dosis inapropiada y dosis correcta, respectivamente. En cuanto al desenlace combinado de eventos tromboticos se observó en un 25% de los sujetos con dosis inapropiadas en comparación con un 2.8% con dosis correcta.

En lo que correspondió a eventos hemorrágicos, se presentó sangrado menor en el 8.3% de los sujetos con dosis inapropiada en comparación con 3.5% con dosis correcta. Solo se observó un

evento de sangrado mayor correspondiendo a hemorragia intracraneal en un sujeto con dosis inapropiada.

La magnitud de la asociación de la prescripción inadecuada de ACOD para el desenlace combinado de eventos trombóticos fue de 2.2 (IC95% 1.03-4.73; $p < 0.001$) sin observarse significancia estadística para las variables de muerte o resto de variables individuales.

| Tabla 1. Características clínicas y paraclínicas | | |
|---|-----------------------------------|-------------------------------------|
| | Dosis correcta (n=143) | Dosis inapropiada (n=24) |
| Edad | 63 (53-75) | 77 (66.5-80.75) |
| Femenino | 65 (45.5%) | 16 (66.7%) |
| IMC (kg/m²) | 29.0 (\pm 5.2) | 25.9 (\pm 5.0) |
| Anticoagulante | | |
| Rivaroxabán | 131 (91.6%) | 23 (95.8%) |
| Apixabán | 12 (8.4%) | 1 (4.2%) |
| Tipo de FA | | |
| Paroxística | 96 (67.1%) | 14 (58.3%) |
| Persistente | 13 (9.1%) | 1 (4.2%) |
| Persistente de larga duración | 16 (11.2%) | 2 (8.3%) |
| Permanente | 18 (12.6%) | 7 (29.2%) |
| CHA₂DS₂-VASc | 2 (2-4) | 4 (3-5) |
| HAS-BLED | 1 (0-1) | 1(0-1) |
| Tabaquismo | 58 (40.6%) | 9 (37.5%) |
| Hipertensión arterial | 87 (60.8%) | 13 (54.2%) |
| Diabetes mellitus tipo 2 | 32 (22.4%) | 10 (41.7%) |
| Insuficiencia cardiaca | 46 (32.2%) | 9 (37.5%) |
| Creatinina (mg/dl) | 0.98 (0.8-1.1) | 1.25 (0.9-1.3) |
| TFG (ml/min) | 82.2 (66.7-103.6) | 44.2 (34.5-47.9) |

DISCUSIÓN

La introducción de los nuevos anticoagulantes directos a la terapia anticoagulante en los pacientes con fibrilación auricular ha sido un gran avance en la prevención de eventos vasculares cerebrales. Comparados con los antagonistas de vitamina K, llevan una gran ventaja en cuanto a una dosificación estándar o al menos equivalencia en la eficacia, así como un menor riesgo de sangrado intracraneal, conforme en los estudios pivote.¹³ Sin embargo, como todo fármaco, la falta de apego a una dosis previamente estandarizada conlleva el riesgo de no lograr el objetivo terapéutico buscado. Considerándose generalmente en el adulto mayor, con fragilidad, sarcopenia o bajo peso, que se realiza estos cambios en el manejo fuera de las recomendaciones internacionales, ante un complejo escenario riesgo-beneficio. Por otro lado, la sobredosificación de aquellos pacientes con deterioro de la función renal, como lo son los fármacos apixabán y rivaroxabán, puede culminar en la generación de nuevos eventos hemorrágicos, siendo en algunos casos catastrófico.

En primera instancia, durante el desarrollo de nuestro estudio, encontramos cierta controversia en la clasificación de la fibrilación auricular. Con base en el expediente clínico, se obtuvo con mayor frecuencia sujetos con FA paroxística. Siendo la FA permanente la segunda en frecuencia. Un dato importante que destacar es la arbitrariedad de la clasificación al subgrupo permanente, ya que bajo definición literal existe un acuerdo aceptado por el médico y el paciente de no intentar cardioversión a ritmo sinusal, sin presentarse plasmado en el expediente algún tipo de asentimiento médico-paciente, por lo tanto, siendo una decisión unidireccional en la mayoría de los casos. Así como el error en la terminología de denominación a una fibrilación auricular permanente en aquellos pacientes con estrategia terapéutica de control del ritmo. Sin embargo, para efectos de este estudio y como previamente se había establecido, se optó por la clasificación establecida en expediente.

Un segundo punto que hay que destacar y es un área de oportunidad a mejorar, es el método de estadificación de la función renal. Tomando en cuenta que para rivaroxabán el estudio pivote hizo uso de la fórmula de Cockcroft-Gault, es claro que, con la finalidad de obtener los mismos beneficios establecidos en la dosificación, hay que hacer uso de la misma. Siendo el principal error en la dosificación del paciente con FA, haciendo uso de fórmulas no estandarizadas y por lo tanto con riesgo de una subdosificación o sobredosificación.

En el estudio XANTUS, un estudio fase IV de pacientes que fueron prescritos rivaroxaban se observó que de la población con tasa de filtrado glomerular de 50 ml/min, fue el 15% quienes fueron subdosificados. En nuestro estudio observamos una dosificación inapropiada en el 14.3%, cifras similares a las reportadas en la literatura. Sin embargo, esta es la información que obtenemos de este centro de tercer nivel que concentra cardiólogos especialistas. Probablemente subestimando la dosificación inapropiada en otros centros. Más aún, los pacientes con TFG <50 ml/min se observó

una dosificación inapropiada en el 70% de los casos, recibiendo dosis estándar en el 62% de los sujetos, casi el doble de lo reportado en la literatura.

En el estudio de Yao y colaboradores se identificó en los pacientes con tratados con apixabán con subdosificación del 13.3%, semejante a nuestros resultados, y asociado a un alto riesgo de evento vascular cerebral, sin diferencia significativa en sangrado mayor.¹³ Esta tendencia a la dosificación inapropiada en los sujetos de nuestra población se asocia a 2.2 veces del desarrollo de presentar eventos trombóticos con un valor de $p < 0.001$.

Dentro de las limitantes de nuestro estudio surge el hecho de tratarse de un estudio monocéntrico, así como no se evaluó el apego terapéutico al tratamiento médico.

Por los resultados de nuestro estudio y la literatura previamente comentada, es de suma importancia el fomentar programas o talleres de anticoagulación en nuestro medio, así como llevar un seguimiento más estrecho con la población afectada.

CONCLUSIÓN

El manejo anticoagulante en el paciente con fibrilación auricular no valvular ha presentado grandes avances en las últimas dos décadas. La introducción de los anticoagulantes orales directos ha permitido un manejo más sencillo, con menores eventos vasculares cerebrales, así como más seguros con menores eventos hemorrágicos. Para poder reproducir estos resultados es necesario el apego a los estándares de dosificación de cada fármaco. Es la dosificación inapropiada la que se ha asociado a eventos adversos. Se identificó en nuestro estudio una dosificación inapropiada de anticoagulantes directos en el 14.3% de la población con fibrilación auricular no valvular, con una dosificación inapropiada del 70% en los pacientes con TFG <50 ml/min. Asociado a un riesgo de 2.2 veces de eventos trombóticos combinados.

REFERENCIAS

- 1.- Iturralde-Torres P, Lara-Vaca S, Cordero-Cabra A, NavaTownsend S, Mendoza C, Márquez MF, et al. Diseño de un registro multicéntrico para evaluar control de ritmo contra control de la frecuencia en fibrilación auricular: Registro Mexicano de Fibrilación Auricular (ReMeFA). Arch Cardiol Mex 2011; 81(1):13-17
- 2.- Morady F, Zipes DP. Fibrilación auricular: manifestaciones clínicas. Mecanismos y tratamientos, Fredy Morady, Douglas P.Zipes, Tratado de cardiología, texto de medicina cardiovascular 11th Edition, Editors: Elsevier, 2019 pag:798-813.
- 3.- Roger VL , Go AS , Lloyd-Jones DM , Benjamin E, Berry JD , Borden WB et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update. A report from the American Heart Association, Circulation 125; e2 2012.
- 4.- Wolf PA, RD Abbott, Kannel WB. La fibrilación auricular como un factor de riesgo independiente para el accidente cerebrovascular: el Estudio Framingham. Stroke 1991; 22: 983 – 988.
- 5.- Miyasaka Y, Barnes M , Gersh BJ , Cha SS , Bailey KR , Abhayaratna WP et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota 1980-2000, and implications on the projection for the future prevalence. Circulation 2006;114(2):119-25.
- 6.- Guía de práctica clínica, diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular. México: Secretaría de Salud. Actualizada en febrero de 2011.
- 7.- Wolf PA, RD Abbott, Kannel WB. La fibrilación auricular como un factor de riesgo independiente para el accidente cerebrovascular: el Estudio Framingham. Stroke 1991; 22: 983 – 988.
- 8.- Patel M, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation ROCKET AF. New Engl J Med, 365(10), 883-891.
- 9.- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes R, Elaine M. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011; 365(11), 981-992.
- 10.- Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Ellinor PT et al. Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS. Circulation 2019; 140(8), e333-e381.
- 11.- Kubitzka D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlsdorf M. Seguridad, farmacodinámica y farmacocinética de BAY 59-7939, un inhibidor oral directo del factor Xa, después de múltiples dosis en hombres sanos. Eur J Clin Pharmacol 2005; 61: 873 – 880.
- 12.- Wang KL, Lopes RD, Patel MR. Efficacy and safety of reduced-dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J 2019; 40(19), 1492-1500.
- 13.- Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh PA et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2017;69(23):2779-2790.
- 14.- Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, Kjældgaard JN, Lip GY, Bjerregaard TL . Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. BMJ 2017; 356, J510.

15.- Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, Phillips KA, Selby JV, Singer DE. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *Ann Intern Med* 1999; 131: 927-34.

ABREVIATURAS

- ACOD: anticoagulantes orales directos
- AIT: ataque isquémico transitorio
- EVC: Evento vascular cerebral
- FA: fibrilación auricular
- FANV: fibrilación auricular no valvular
- IMC: índice de masa corporal
- RR: riesgo relativo
- TFG: tasa de filtrado glomerular

ANEXOS

A. ESCALAS DE ISQUEMIA Y SANGRADO

ESCALA CHA₂DS₂-VASC

| Escala CHA ₂ DS ₂ -VASC Factores de riesgo y definiciones | | Puntos | Comentarios |
|--|---|--------|--|
| C | <i>Insuficiencia cardiaca congestiva</i> IC clínica o evidencia objetiva de disfunción del VI moderada-grave o MCH | 1 | Descompensación de la IC reciente, independientemente de la FEVI (por lo tanto, incorpora la IC-FER y la IC-FEc) o disfunción del VI moderada-grave (aunque sea asintomática) en imagen cardiaca ³³⁵ ; la MCH confiere alto riesgo de ictus ³³⁶ y los ACO son beneficiosos para reducir el riesgo de ictus ³³⁷ |
| H | <i>Hipertensión</i> o tratamiento antihipertensivo | 1 | El antecedente de hipertensión puede producir cambios vasculares que predisponen al ictus, y una PA bien controlada hoy puede no estarlo con el paso del tiempo ³²⁴ . PA no controlada: el objetivo óptimo para la PA que se asocia con el menor riesgo de ictus isquémico, muerte y otras complicaciones cardiovasculares es 120-129/< 80 mmHg ³³⁸ |
| A | <i>Edad ≥ 75 años</i> | 2 | La edad es un potente factor de riesgo de ictus, que aumenta en la mayoría de las cohortes de población a partir de los 65 años ³³⁹ . Aunque el riesgo relacionado con la edad aumenta continuamente, por cuestiones prácticas se otorga 1 punto a los pacientes de 65-74 años y 2 puntos a los mayores de 75 |
| D | <i>Diabetes mellitus</i> Tratamiento hipoglucemiante oral o insulina o glucosa en ayunas > 125 mg/dl (7 mmol/l) | 1 | La DM es un factor de riesgo de ictus bien establecido; recientemente se han relacionado el riesgo de ictus con la duración de la DM (a mayor duración, mayor riesgo de tromboembolia) ³⁴⁰ y la presencia de daño orgánico relacionado con la DM (p. ej., retinopatía) ³⁴¹ . En términos generales, la DM1 y la DM2 confieren un riesgo tromboembólico similar en pacientes con FA, aunque el riesgo puede aumentar ligeramente en los menores de 65 años con DM2, comparados con los pacientes con DM1 ³⁴² |
| S | <i>Ictus</i> Antecedente de ictus, AIT o tromboembolia | 2 | El antecedente de ictus, embolia sistémica o AIT confiere un riesgo particularmente alto de ictus isquémico, y por ello se le otorgan 2 puntos. Normalmente excluidos de los ECA, los pacientes con FA y HIC (incluido el ictus hemorrágico) tienen después un riesgo de ictus isquémico muy alto. Estudios observacionales recientes indican que estos pacientes podrían beneficiarse de los ACO ³⁴³⁻³⁴⁵ |
| V | <i>Enfermedad vascular</i> EC angiográficamente significativa, IM previo, EAP o placa aórtica | 1 | La enfermedad vascular (EAP o IM) confiere un exceso de riesgo del 17-22%, especialmente en pacientes asiáticos ³⁴⁶⁻³⁴⁸ . La EC angiográficamente significativa también es un factor independiente de riesgo de ictus isquémico en pacientes con FA (tasa ajustada de incidencia, 1,29; IC95%, 1,08-1,53) ³⁴⁹ . La presencia de placa compleja en la aorta descendente, como un indicador de enfermedad vascular significativa, también es un importante predictor de riesgo de ictus isquémico ³⁵⁰ |
| A | <i>Edad 65-74 años</i> | 1 | Véase «Edad ≥ 75 años» más arriba. Datos recientes recabados en países asiáticos indican que el riesgo de ictus puede aumentar a partir de los 50-55 años de edad y que en pacientes asiáticos se puede emplear la escala CHA ₂ DS ₂ -VASC modificada ^{351,352} |
| Sc | <i>Sexo (mujer)</i> | 1 | Es un modificador del riesgo, más que un factor de riesgo de ictus ³⁵³ |
| Puntuación máxima | | 9 | |

ESCALA HAS-BLED

| Factores de riesgo y definiciones | | |
|-----------------------------------|---|------------------|
| H | <i>Hipertensión no controlada</i> PAS > 160 mmHg | 1 |
| A | <i>Función renal o hepática anormal</i> Diálisis, trasplante, creatinina sérica > 200 mmol/l, cirrosis, bilirrubina > 2 veces el LSN, AST/ALT/ALP > 3 veces el LSN | 1 punto cada uno |
| S | <i>Ictus</i> Ictus isquémico o hemorrágico ^a previo | 1 |
| B | <i>Antecedente o predisposición al sangrado</i> Hemorragia mayor previa o anemia o trombocitopenia grave | 1 |
| L | <i>INR lábil^b</i> TRT < 60% en pacientes que toman AVK | 1 |
| E | <i>Pacientes mayores</i> Edad > 65 años o fragilidad extrema | 1 |
| D | <i>Consumo de drogas o ingesta excesiva de alcohol</i> Uso concomitante de antiagregantes plaquetarios y AINE; consumo semanal de alcohol excesivo ^c | 1 punto cada uno |
| Puntuación máxima | | 9 |

B. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UMAE CARDIOLOGIA CMNSXXI.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Prescripción inapropiada de anticoagulantes orales directos de acuerdo a función renal y su asociación con muerte, eventos tromboticos y hemorrágicos en sujetos con fibrilación auricular.

| FOLIO | EDAD | GENERO | FECHA |
|-------|------|--------|-------|
| | | | |

| | |
|-------------------|--|
| FA persistente | |
| FA permanente | |
| FA larga duración | |

| Anticoagulante empleado: | |
|--------------------------|--------|
| Rivaroxabán | Dosis: |
| Apixaban | Dosis: |

| Demográficos | Antecedentes | Escalas | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--------------|---------|------------|--|------|--|-------|--|---|-----|--|-----|--|-----------|--|------------|--|------------|--|--------------|--|-------------|--|-----|--|-----|--|----|--|---|-------------|--------|-----------|--------|
| <table border="1"> <tr><td>Edad</td><td> </td></tr> <tr><td>Genero</td><td> </td></tr> <tr><td>Peso</td><td> </td></tr> <tr><td>Talla</td><td> </td></tr> </table> | Edad | | Genero | | Peso | | Talla | | <table border="1"> <tr><td>EVC</td><td> </td></tr> <tr><td>AIT</td><td> </td></tr> <tr><td>TROMBOSIS</td><td> </td></tr> <tr><td>HEMORRAGIA</td><td> </td></tr> <tr><td>TABAQUISMO</td><td> </td></tr> <tr><td>SEDENTARISMO</td><td> </td></tr> <tr><td>TROMBOFILIA</td><td> </td></tr> <tr><td>HAS</td><td> </td></tr> <tr><td>ICC</td><td> </td></tr> <tr><td>DM</td><td> </td></tr> </table> | EVC | | AIT | | TROMBOSIS | | HEMORRAGIA | | TABAQUISMO | | SEDENTARISMO | | TROMBOFILIA | | HAS | | ICC | | DM | | <table border="1"> <tr> <td>CHADS2-VASc</td> <td>Score: </td> </tr> <tr> <td>HAS BLEED</td> <td>Score: </td> </tr> </table> | CHADS2-VASc | Score: | HAS BLEED | Score: |
| Edad | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Genero | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Peso | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Talla | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EVC | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AIT | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TROMBOSIS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HEMORRAGIA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TABAQUISMO | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| SEDENTARISMO | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TROMBOFILIA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HAS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ICC | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DM | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CHADS2-VASc | Score: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HAS BLEED | Score: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <tr> <th colspan="2">Bioquímicos.</th> </tr> <tr> <td>Creatinina</td> <td> </td> </tr> <tr> <td>TFG</td> <td> </td> </tr> </table> | Bioquímicos. | | Creatinina | | TFG | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Bioquímicos. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Creatinina | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TFG | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

C. CONSENTIMIENTO INFORMADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Prescripción inapropiada de anticoagulantes orales directos de acuerdo a función renal y su asociación con muerte, eventos trombóticos y hemorrágicos en sujetos con fibrilación auricular.”

Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI. Fecha _____

Lo estamos invitando a participar en este estudio junto con otras 500 personas; porque usted tiene una enfermedad llamada fibrilación auricular, que es cuando el corazón pierde su ritmo (arritmia) y se encuentra con un tratamiento para adelgazar la sangre para que no haga coágulos que se puedan ir al cerebro. Este estudio pretende saber algunas características de la dosis que le están dando de acuerdo con la función de sus riñones y saber si ha tenido complicaciones por la enfermedad.

En caso de aceptar, su participación consistirá en:

- a) Contestar algunas preguntas sobre su enfermedad y medicamentos que toma, así como autorizar el uso de los datos de los estudios que se realizan habitualmente durante el seguimiento de su enfermedad.
- b) El investigador responsable (Dr. Luis Antonio Moreno Ruíz o el Dr. Axel Hiram Hernández Pineda) se comunicará con usted en caso de necesitar algún dato que no se encuentra en su expediente clínico que forme parte de las variables que se analizaran en este estudio.

Usted no tendrá un beneficio directo de la investigación, pero los resultados del estudio nos ayudarán a tener una base de datos de muchos enfermos similares a usted y obtener una mayor experiencia en la dosificación del medicamento para personas con su misma enfermedad.

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, en caso de no aceptar participar o si en algún momento decide retirarse del mismo, esto no interferirá con su atención médica habitual en el Instituto. Para poder participar solo necesita ser derechohabiente del IMSS, tener la arritmia que se explicó al inicio y que se encuentra bajo tratamiento con apixaban o rivaroxabán.

Todos los datos que usted nos proporcione son confidenciales y solo el Dr. Axel Hiram Henández Pineda y el Dr. Luis Antonio Moreno Ruíz tendrán acceso a ellos de modo que nadie conocerá los mismos. Los investigadores de este estudio nos comprometemos a que los datos de identificación (nombre y afiliación) y personales de localización proporcionados por usted serán utilizados única y exclusivamente para los fines del seguimiento de la investigación.

