



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES No. 2
“LIC. LUIS DONALDO COLOSIO MURRIETA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL NOROESTE
DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGÍA

FACTORES ASOCIADOS A EVENTOS TROMBÓTICOS Y HEMORRÁGICOS EN
PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR BAJO TRATAMIENTO CON
ANTICOAGULANTES DIRECTOS EN UNA UNIDAD DE TERCER NIVEL DEL NOROESTE
DE MÉXICO

T E S I S

Para obtener el grado de especialidad en:
CARDIOLOGÍA

Presenta

Viridiana Alderete Aguilar
Licenciada en Medicina General

Director de tesis

César Iván Vásquez Serna
Médico Especialista en Cardiología

Ciudad Obregón, Sonora.

2024





Dirección General de Bibliotecas
Ciudad Universitaria
Av. de las Américas y Blvd. Universitarios
C. P. 80010 Culiacán, Sinaloa, México.
Tel. (667) 713 78 32 y 712 50 57
dgbuas@uas.edu.mx

UAS-Dirección General de Bibliotecas

Repositorio Institucional Buelna

Restricciones de uso

Todo el material contenido en la presente tesis está protegido por la Ley Federal de Derechos de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

Queda prohibido la reproducción parcial o total de esta tesis. El uso de imágenes, tablas, gráficas, texto y demás material que sea objeto de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente correctamente mencionando al o los autores del presente estudio empírico. Cualquier uso distinto, como el lucro, reproducción, edición o modificación sin autorización expresa de quienes gozan de la propiedad intelectual, será perseguido y sancionado por el Instituto Nacional de Derechos de Autor.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial
Compartir Igual, 4.0 Internacional



Lugar donde se llevó a cabo el estudio

Hospital de Especialidades No. 2 "Lic. Luis Donaldo Colosio Murrieta" Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional del Noroeste Instituto Mexicano del Seguro Social.

Domicilio: Prolongación Hidalgo y Huisaguay S/N Col. Bellavista CP 85130 Cd. Obregón, Sonora, México

Teléfono: (644) 4134590

AUTORIDADES DE UNIVERSIDAD Y UMAE

Dr. Robespierre Lizárraga Otero

Rector Interino

Universidad Autónoma de Sinaloa

Dr. Luis Alberto Gonzalez Garcia

Director de la Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Sinaloa

Dr. José Candelario Bátiz Beltrán

Coordinador de Posgrado

Universidad Autónoma de Sinaloa

Mtra. Patricia Emiliana García Ramírez

Directora General de UMAE

Hospital de Especialidades No. 2, CMNNo "Lic. Luis Donaldo Colosio Murrieta"

Dra. Elizabeth Medina Valentón

Dirección de Educación e Investigación en Salud de UMAE

Hospital de Especialidades No. 2, CMNNo "Lic. Luis Donaldo Colosio Murrieta"

Mtro. Miguel Angel Arias Salgado

División de Educación en Salud de UMAE

Hospital de Especialidades No. 2, CMNNo "Lic. Luis Donaldo Colosio Murrieta"

Dr. José Manuel Ornelas Aguirre

División de Investigación en Salud de UMAE

Hospital de Especialidades No. 2, CMNNo "Lic. Luis Donaldo Colosio Murrieta"

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

HAS: Hipertensión arterial sistémica

DM: Diabetes mellitus

FA: Fibrilación auricular

FEVI: Fracción de eyección del
ventrículo izquierdo

Kg: Kilogramos

M2: Metros cuadrados

IMC: Índice de masa corporal

Mg: miligramos

AOD: Anticoagulante oral directo

UMAE: Unidad Médica de Alta
Especialidad

EVC: Evento vascular cerebral

REMEFA: Registro Mexicano de
Fibrilación Auricular

FANV: Fibrilación auricular no valvular

TVP: Trombosis venosa profunda

TEP: Tromboembolia pulmonar

AVK: Antagonistas de vitamina K

AHA: American Hearth Association

ÍNDICE

RESUMEN.....	11
ABSTRACT	13
ANTECEDENTES	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	22
JUSTIFICACIÓN	24
OBJETIVOS	26
HIPÓTESIS	28
MATERIAL Y MÉTODOS	29
UNIVERSO O POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	29
CRITERIOS DE SELECCIÓN	29
MUESTRA	30
DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	31
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	34
ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y ASPECTOS ÉTICOS.....	36
RECURSOS HUMANOS, FINANCIEROS Y MATERIALES	36
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	39
RESULTADOS	40
DISCUSIÓN	42
CONCLUSIÓN	46
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
ANEXOS Y OTROS DOCUMENTOS.	53

RESUMEN

Título: Factores asociados a eventos trombóticos y hemorrágicos en pacientes con fibrilación auricular bajo tratamiento con anticoagulantes directos en una Unidad de Tercer nivel del Noroeste de México.

Autores: Vásquez-Serna CI, Alderete-Aguilar V.

Introducción: La fibrilación auricular es la arritmia más común en el mundo y está asociada a eventos cardioembólicos. Los anticoagulantes directos, son los fármacos de elección en esta enfermedad. No hay evidencia local de los factores asociados a eventos trombóticos y hemorrágicos.

Objetivo: Determinar los factores asociados a eventos trombóticos y hemorrágicos en pacientes con fibrilación auricular bajo tratamiento con anticoagulantes directos.

Material y métodos: Se realizó un estudio transversal analítico, en pacientes con fibrilación auricular bajo tratamiento con anticoagulantes directos. Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años, con fibrilación auricular, bajo tratamiento con anticoagulantes directos. Se recolectaron variables clínicas, sociodemográficas y de tratamiento. Realizamos estadística descriptiva e inferencial. En la descripción de variables usamos frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central y dispersión. Para el análisis bivariado, Chi cuadrada, razón de momios y t de Student.

Resultados: Se analizaron un total de 160 participantes con fibrilación auricular en tratamiento con anticoagulantes directos. La frecuencia de evento trombótico en la población fue del 5%, el evento más presentado fue EVC isquémico. En cuanto al evento hemorrágico, un 6% lo presentó, el más frecuente fue sangrado de tubo digestivo alto. Se encontraron dos factores significativamente asociados con la

presencia de eventos trombóticos o hemorrágicos: antecedente previo de hemorragia y las puntuaciones de riesgo CHA2DS2-VASc y HAS-BLED.

Conclusión: los eventos isquémicos y hemorrágicos se presentaron en baja proporción. Al analizar los factores asociados concluimos que la historia clínica previa de un paciente, en particular con respecto a hemorragias, y las puntuaciones de riesgo son variables cruciales a considerar en la práctica clínica para predecir y, potencialmente, prevenir complicaciones en pacientes con fibrilación auricular que están en tratamiento con anticoagulantes directos.

Palabras clave: Hemorragia; Trombosis; Anticoagulantes directos; Fibrilación auricular.

ABSTRACT

Title: Factors associated with thrombotic and hemorrhagic events in patients with atrial fibrillation under treatment with direct anticoagulants in a Third Level Unit in Northwestern Mexico.

Authors: Vásquez-Serna CI, Alderete-Aguilar V.

Introduction: Atrial fibrillation is the most common arrhythmia in the world and is associated with cardioembolic events. Direct anticoagulants are the drugs of choice in this disease. There is no local evidence of factors associated with thrombotic and bleeding events.

Objective: To determine the factors associated with thrombotic and hemorrhagic events in patients with atrial fibrillation under treatment with direct anticoagulants.

Material and methods: An analytical cross-sectional study was carried out in patients with atrial fibrillation under treatment with direct anticoagulants. The inclusion criteria were: patients older than 18 years, with atrial fibrillation, under treatment with direct anticoagulants. Clinical, sociodemographic, and treatment variables were collected. We perform descriptive and inferential statistics. In the description of variables, we use frequencies, percentages, measures of central tendency and dispersion. For bivariate analysis, Chi-square, odds ratio, and Student's t.

Results: A total of 160 participants with atrial fibrillation receiving treatment with direct anticoagulants were analyzed. The frequency of thrombotic event in the population was 5%, the most frequent event was ischemic stroke. Regarding the hemorrhagic event, 6% presented it, the most frequent was bleeding from the upper digestive tract. Two factors were found to be significantly associated with the

presence of thrombotic or bleeding events: previous history of bleeding and the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED risk scores.

Conclusion: ischemic and hemorrhagic events occurred in low proportion. By analyzing the associated factors, we conclude that a patient's previous medical history, particularly with regard to bleeding, and risk scores are crucial variables to consider in clinical practice to predict and potentially prevent complications in patients with atrial fibrillation who are being treated with direct anticoagulants.

Keywords: Hemorrhage; Thrombosis; Direct anticoagulants; atrial fibrillation.

ANTECEDENTES

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca sostenida más frecuente (principalmente la no asociada a patología valvular), la cual produce una activación auricular desordenada, que conlleva a la contracción rápida e irregular de las aurículas, incrementado cinco veces la posibilidad de formación de trombos. Así como incremento de comorbilidades como evento vascular cerebral (EVC), falla cardiaca y embolismos sistémicos¹⁻². En México la FA está presente en el 1-2% de mexicanos la cual afecta a más de 400,000 personas mayores de 60 años lo cual representa el 3.8% de este grupo etario y el 15% en mayores de 80 años³.

La FA aumenta de 4 a 5 veces los EVC, es la causa de 15% de ellos en todos los grupos de edad y el 30% en mayores de 80 años⁴. Los EVC asociados a FA presentan mayor deterioro neurológico que aquellos no relacionados, siendo una importante carga en el sistema de salud de México⁵. Es bien conocido que la prevalencia de la FA aumenta con la edad. 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 tromboembólicas⁶.

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% de las consultas de urgencias, 6% de la consulta de clínica de arritmias y 14% de los egresos hospitalarios, sea como diagnóstico primario o asociado con alguna cardiopatía⁷. Otra de las fuentes de datos sobre FA en México son los datos del Registro Mexicano de Fibrilación Auricular (REMEFA), cuyo objetivo primario es

determinar cuál es el estado de la trombopprofilaxis de la FA en México y conocer la morbimortalidad asociada a la enfermedad en por lo menos un año de seguimiento⁸.

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: 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. 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 días⁹⁻¹⁰. Persistente: cuando un episodio de FA dura más de siete días o es necesaria la cardioversión eléctrica o farmacológica. 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. Permanente: cuando la arritmia ha sido refractaria a las estrategias de cardioversión o ha sido aceptada por paciente y médico tratante⁹⁻¹⁰.

Por otro lado, la FA aislada es la que se manifiesta en pacientes menores 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 pacientes se clasifican como FA no valvular (FANV), aunque la última guía sobre FA hace referencia a dejar de lado estos términos, ya que suelen crear confusión.⁹⁻¹⁰.

Dentro de las complicaciones más graves de la FA se encuentra el cardioembolismo responsable de 20-25% 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. Es por este motivo que la búsqueda del anticoagulante ideal ha llevado a cambios en la terapéutica actual¹¹. 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 intraindividual, 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 INR¹².

Por otro lado, los AOD presentan un comportamiento más predecible, seguro, consistente y con menos interacciones, facilitando su manejo. Los AOD son principalmente usados para la prevención de embolismo secundario a FA, trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolia pulmonar (TEP). Usados en México desde 2008, aprobados para prevención de EVC secundario a FA desde 2011¹³.

El uso de AOD es fundamental para reducir este riesgo en pacientes con FA. Sin embargo, también pueden aumentar el riesgo de eventos hemorrágicos. Los factores que se asocian con un mayor riesgo de eventos trombóticos en pacientes con FA que toman AOD incluyen: edad avanzada, el riesgo de eventos tromboembólicos aumenta con la edad, especialmente en personas mayores de 75 años. Historial previo de accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, los pacientes con antecedentes de estos eventos tienen un riesgo más alto de episodios tromboembólicos recurrentes. Hipertensión arterial, la hipertensión mal controlada puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos¹¹⁻¹².

También podemos encontrar la insuficiencia cardíaca, puede causar estasis de sangre en las cámaras cardíacas, lo que aumenta el riesgo de formación de coágulos. Diabetes mellitus, puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos debido a cambios en la función endotelial y la agregación plaquetaria. Sexo femenino, ser mujer puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con FA¹¹⁻¹².

Por otro lado, los factores asociados con eventos hemorrágicos son: edad avanzada, el riesgo de hemorragia también aumenta con la edad, especialmente en personas mayores de 75 años. Historial previo de hemorragia, los pacientes con antecedentes de hemorragia tienen un mayor riesgo de eventos hemorrágicos recurrentes. Uso concomitante de otros medicamentos, la combinación de AOD con otros medicamentos que afectan la coagulación sanguínea, como antiplaquetarios o anticoagulantes, puede aumentar el riesgo de hemorragia. También la enfermedad renal crónica, la disfunción renal puede afectar la farmacocinética y la farmacodinamia de los AOD, lo que aumenta el riesgo de hemorragia. Insuficiencia hepática, puede afectar la síntesis de factores de coagulación y la metabolización de los AOD, lo que aumenta el riesgo de sangrado¹²⁻¹³.

Existen diferentes tipos de anticoagulantes y sus mecanismos de acción varían entre sí. Las heparinas actúan a través de la antitrombina (un anticoagulante natural) inhibiendo los factores IIa y Xa. Los AVK actúan mediante la vitamina K oxidoreductasa, inhibiendo que el epóxido vitamina K se recicle a su forma reducida y activada de vitamina K, inhibiendo así a los factores dependientes de vitamina K (II, VII, IX y X) y factores regulatorios (proteína C, proteína S y proteína Z). El tiempo de

inicio de acción es a las 6 horas y su pico máximo es entre 18-20 horas, poseen la característica que se pueden revertir de forma rápida¹⁴.

El mecanismo de acción de los AOD es una inhibición directa de los factores de coagulación. Dentro de este grupo de fármacos hay diferentes mecanismos de acción: Rivaroxabán, inhibidor directo del factor X activado (Xa) que se une específicamente al sitio catalítico de la serina proteasa del FXa, independientemente de la antitrombina. Tiene biodisponibilidad de 63-79%, se une a proteínas 90%, tiene una vida media 7-13 horas, eliminación renal 40% y su antídoto es el Andexanet/Aripazine¹⁵. El apixabán, inhibidor directo y reversible del Xa, biodisponibilidad 66%, se une a proteínas 99%; 25% se recupera en forma de metabolitos, vida media 8-15 horas. Eliminación fecal 70%, renal 30%, antídoto Andexanet/Aripazine. Edoxabán, inhibidor directo y reversible del Xa, biodisponibilidad 62%, vida media 10-14 horas, el 50% se excreta sin cambios en su estructura vía renal. Dabigatran: es un pro fármaco inhibidor directo de la trombina (IIa), biodisponibilidad 7%, vida media 12-17 horas, 30% se une a proteínas, eliminación renal 100%, antídoto Idarucizumab / Aripazine¹⁶.

Se ha observado que los AOD presentan mejoría en la tasa de apego y que su efecto anticoagulante desaparece después de suspender el medicamento por 2-3 dosis. Los AOD han demostrado tener efectividad superior a la heparina de bajo peso molecular en la prevención de EVC embólico en pacientes con FA, prevención de tromboembolismo venoso, en pacientes con cirugía ortopédica y en el tratamiento de síndromes coronarios agudos. Cuenta con estudios de no inferioridad en comparación con el uso de enoxaparina y warfarina en TVP. Así mismo se ha demostrado la no inferioridad de AOD en comparación con warfarina para la

prevención de EVC o embolismo sistémico, sin diferencias significativas en tasa de sangrado mayor, siendo menos frecuente el sangrado letal y de sistema nervioso central con AOD; sin embargo, aumentan la incidencia de sangrado de tubo digestivo y los requerimientos transfusionales¹⁷⁻¹⁹.

Los datos obtenidos de los estudios que apoyaron la aprobación de los AOD llevaron a que en la actualización de la guía 2019 de la American Heart Association, todo paciente con un score de 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, haciendo referencia del uso de rivaroxabán y apixabán como primera elección en todo paciente con FA que no presente una estenosis mitral de moderada a severa o una prótesis mecánica valvular dentro de sus antecedentes¹⁹⁻²⁰.

Según la AHA y la guía de práctica clínica Mexicana de FA, antes de iniciar el tratamiento con un anticoagulante directo, se debe realizar una valoración de la función renal y hepática, con la finalidad de evitar complicaciones en el paciente por sobredosificación o intoxicación al no lograr un adecuado metabolismo hepático, con revaloraciones anuales para ajuste de dosis o suspensión. Acorde a la recomendación de estas guías, todo paciente que cumpla dos de los siguientes tres criterios: edad > 80 años, peso < 60 Kg o creatinina sérica ≥ 1.5 mg/dL debe ajustarse la dosis a 2.5 mg c/12 horas para apixabán o CrCl ≤ 50 mL/min a 15 mg/día para rivaroxabán^{7,21}

De forma tradicional y lo más aceptado según las guías de manejo clínico en FA es la determinación del riesgo de cardioembolismo otorgado mediante la escala de CHA2DS2-VASc que lo estima mediante un puntaje de 0-9 y se especifica que con un puntaje de 1 o más en hombres y 2 o más en mujeres el paciente podrá ser

beneficiado del uso de anticoagulantes orales. La contraparte que deberá ser evaluada también es la del riesgo de sangrado que puede ser estimada con la escala de HAS-BLED para determinar la seguridad del tratamiento con anticoagulantes, y que de acuerdo a un puntaje de 0-9 se establece el riesgo de sangrado que tiene el paciente a 1 año de seguimiento, usualmente estableciendo un valor menor a 3 puntos como valor adecuado para iniciar anticoagulación pero con reserva de poder dar tratamiento a los factores de riesgo modificables para no impedir la anticoagulación²²⁻²³.

Para finalizar, la fibrilación auricular incrementa sustancialmente el riesgo de eventos tromboembólicos y hemorrágicos, configurando un reto médico en la estratificación de riesgos y la elección terapéutica. El uso de anticoagulantes directos ha emergido como una alternativa prominente a los anticoagulantes tradicionales, ofreciendo ventajas en términos de perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos^{9,12}. Sin embargo, el manejo óptimo de estos pacientes requiere una comprensión profunda de los múltiples factores que pueden influir en la eficacia y seguridad del tratamiento. A medida que la terapéutica evoluciona, es imperativo revisar y consolidar constantemente el conocimiento existente, identificando lagunas en la literatura y áreas que requieran investigación adicional. Es en este contexto donde nuestra investigación busca contribuir, proporcionando claridad y dirección en este ámbito clínico crítico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México la FA está presente en el 1 a 2% de mexicanos la cual afecta a más de 400,000 personas. Los EVC asociados a FA presentan mayor deterioro neurológico que aquellos no relacionados, siendo una importante carga en el sistema de salud de México^{3,5}. En los pacientes con FA bajo tratamiento con AVK, existe un estrecho rango terapéutico de INR entre 2 y 3, el cual se logra en menos de 50% del tiempo en muchas series clínicas. Al estar el INR debajo de 2, hay un mayor riesgo de eventos trombóticos y al estar sobre 3, de fenómenos hemorrágicos mayores⁹.

Los eventos hemorrágicos constituyen el principal efecto adverso que se presenta con una incidencia de 2.1 por 100 pacientes-año. Esta complicación puede manifestarse como hemorragias menores, como sangrado nasal o encías, o hemorragias más graves, como hemorragia gastrointestinal o intracraneal. Por otro lado, los eventos trombóticos se describen con muy baja frecuencia en pacientes bajo tratamiento con AOD, los cuales se han relacionado a falta de apego al tratamiento por parte del paciente²¹.

A pesar de estas complicaciones, los AOD suelen ser más seguros y más fáciles de manejar que los anticoagulantes tradicionales, como la warfarina. Sin embargo, existe poca evidencia sobre los eventos hemorrágicos y trombóticos en pacientes bajo tratamiento con AOD en nuestro hospital; se desconoce la frecuencia y tipo de complicación, además se ignora el porcentaje de uso adecuado según los márgenes terapéuticos por parte de los pacientes, por lo que tiene impacto en nuestra comunidad realizar investigaciones al respecto. Por otro lado, en nuestro hospital no se cuenta con datos epidemiológicos que sirvan como base para desarrollar

estrategias de intervención y prevención en esta población, por lo tanto, se pretendió dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son los factores asociados a eventos trombóticos y hemorrágicos en pacientes con fibrilación auricular bajo tratamiento con anticoagulantes directos en una Unidad de Tercer nivel del Noroeste de México?

JUSTIFICACIÓN

La FA es la arritmia sostenida más frecuente en el ser humano, sin embargo, aún no contamos en nuestro país y región con registros precisos sobre la enfermedad y las complicaciones de su tratamiento en nuestra población. 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%¹⁷.

El problema y población a estudiar representa un tema prioritario de investigación para el IMSS. En la actualidad existen pocos datos sobre los eventos hemorrágicos y trombóticos de pacientes bajo tratamiento con AOD. Es aquí, donde radica la importancia de obtener datos de la frecuencia de estos eventos en nuestra población, para identificar un área de oportunidad en nuestra 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 permitirá realizar una caracterización de estos pacientes, tomando en cuenta sus características clínicas y el tipo de AOD usado. La falta de datos epidemiológicos precisos y completos sobre eventos de sangrado y trombosis en pacientes con FA puede generar problemas en varios aspectos del manejo y la investigación de esta enfermedad. Estos problemas incluyen la dificultad para evaluar el riesgo real de sangrado y trombosis, lo que puede dificultar la toma de decisiones clínicas informadas sobre el tratamiento. La

falta de datos sobre eventos de sangrado y trombosis en la FA y sus factores asociados, dificulta la investigación y el desarrollo de nuevos tratamientos y estrategias de prevención. Para abordar estos problemas, es esencial mejorar la recopilación de datos sobre eventos de sangrado y trombosis en pacientes con FA y sus factores asociados.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Determinar los factores asociados a eventos trombóticos y hemorrágicos en pacientes con fibrilación auricular bajo tratamiento con anticoagulantes directos en una Unidad de Tercer nivel del Noroeste de México.

Objetivos específicos:

1. Valorar el promedio de edad en pacientes con FA en tratamiento con AOD.
2. Precisar el tipo de evento hemorrágico más frecuente en pacientes con FA en tratamiento con AOD.
3. Establecer el tipo de evento trombótico más frecuente en pacientes con FA en tratamiento con AOD.
4. Reconocer el AOD más frecuente en pacientes con FA.
5. Identificar la dosis de AOD más frecuente en pacientes con FA.
6. Precisar el sexo mas frecuente en pacientes con FA en tratamiento con AOD.
7. Establecer la comorbilidad más frecuente en pacientes con FA en tratamiento con AOD.
8. Medir el puntaje promedio de la escala CHA2DS2-VASc en pacientes con FA en tratamiento con AOD.
9. Valorar el puntaje promedio de la escala HAS-BLED en pacientes con FA en tratamiento con AOD.
10. Reconocer el AOD con menos eventos hemorrágicos y trombóticos en pacientes con FA en tratamiento con AOD.
11. Conocer la FEVI de pacientes con FA en tratamiento con AOD.

12. Describir la frecuencia de dilatación auricular izquierda en pacientes con FA en tratamiento con AOD.

13. Identificar el tipo de FA más frecuente en nuestra población.

HIPÓTESIS

De trabajo (Hi)

Los factores asociados a eventos trombóticos y hemorrágicos en pacientes con FA bajo tratamiento con AOD son: tener antecedente de evento trombótico o hemorrágico, usar Rivaroxabán a dosis de 20 mg, edad mayor a 65 años, sexo femenino, IMC con obesidad, con FEVI disminuida, con dilatación de aurícula izquierda, tener comorbilidades, con puntaje del CHA2DS2-VASc mayor a 2 en hombres y 3 en mujeres, puntaje de HAS-BLED menor a 3 puntos, con FA permanente.

Nula (H0)

Los factores asociados a eventos trombóticos y hemorrágicos en pacientes con FA bajo tratamiento con AOD no son: tener antecedente de evento trombótico o hemorrágico, usar Rivaroxabán a dosis de 20 mg, edad mayor a 65 años, sexo femenino, IMC con obesidad, con FEVI disminuida, con dilatación de aurícula izquierda, tener comorbilidades, con puntaje del CHA2DS2-VASc mayor a 2 en hombres y 3 en mujeres, puntaje de HAS-BLED menor a 3 puntos, con FA permanente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Características del lugar donde se llevó a cabo el estudio:

Este estudio se llevó a cabo en la Unidad Médica de Alta Especialidad, (U.M.A.E.), Hospital de Especialidades No. 2, ubicada en: Calle Prolongación Hidalgo s/n, Colonia Bellavista, C.P. 85130, Ciudad Obregón, Sonora. Específicamente, se realizó el estudio en la clínica de anticoagulación.

Diseño y tipo de estudio:

Transversal analítico (observacional, analítico, transversal, retrospectivo)

Periodo de estudio:

De junio a agosto 2023

Población de estudio:

Pacientes derechohabientes del IMSS que acuden para atención de su FA en consulta de cardiología

Criterios de selección de la muestra:

a) de inclusión

- Expedientes de pacientes con edad igual o mayor a 18 años.
- Con fibrilación auricular
- En tratamiento con anticoagulantes orales directos

b) de exclusión

- No se contemplan, ya que éticamente no hay motivo de exclusión al ser un estudio de incidencia en toda esa población.

c) de eliminación

- Información incompleta.

Muestreo:

Para el presente estudio y dadas las disposiciones y opciones de sistematización de las unidades de observación y el planteamiento estadístico del investigador se efectuó un muestreo de tipo no probabilístico, por casos consecutivos con pacientes provenientes de la clínica de anticoagulantes de la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 2 del IMSS de Ciudad Obregón, Sonora.

Determinación del tamaño de la muestra:

El objetivo principal del estudio es determinar los factores asociados a eventos hemorrágicos y trombóticos en pacientes con FA en tratamiento con AOD, por lo que la fórmula de tamaño de muestra que se utilizará es la de eventos por variable o fórmula de Freeman.

$$[n = 10 * (k + 1)]$$

n= tamaño de la muestra

10= constante de número mínimo de eventos por variable.

k+1= número de variables independientes más uno.

Despeje de la muestra:

$$n = 10 (15+1)$$

$$n = 10 (16)$$

n= 160 pacientes

Definición y operacionalización de variables:

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE LA MEDICIÓN	INDICADOR
Evento hemorrágico	Se refiere al sangrado sintomático en un área u órgano específico secundario al uso de AOD	Se recabó la información de cualquier evento de sangrado registrado en el expediente del paciente secundario al uso de AOD	Cualitativa nominal politómica	Hemorragia mayor Hemorragia menor Hemorragia intracraneal
Evento trombótico	Se refiere se refiere a la formación de un trombo en el interior de un vaso sanguíneo, ya sea una arteria o una vena. El cual obstruye parcial o totalmente el flujo sanguíneo, provocando daños en los tejidos y órganos irrigados por dicho vaso	Se recabó la información de cualquier evento trombótico registrado en el expediente del paciente que utiliza AOD	Cualitativa nominal politómica	EVC Ataque isquémico transitorio Embolismo sistémico
Anticoagulante oral directo	Son una clase de medicamentos utilizados para prevenir la formación de trombos y reducir el riesgo de	Se recabó del expediente el AOD que utiliza el paciente	Cualitativa nominal politómica	- Rivaroxabán - Apixabán

	accidentes cerebrovasculares en pacientes con fibrilación auricular no valvular			- Dabigatrán Edoxabán
Dosis de anticoagulante oral directo	Se refiere a la dosis del AOD utilizado para la FA	Se recabó del expediente la dosis del AOD que utiliza el paciente	Cuantitativa discreta	Miligramos del fármaco
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento	Años cumplidos al momento de la recolección de datos en el expediente electrónico.	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Condición biología que nos diferencia según la especie	Se midió a través del complemento del numero de seguro social. M es hombre y F Mujer	Cualitativa nominal dicotómica	Hombre Mujer
IMC	Es un índice del peso de una persona en relación con su altura.	Se calculó el IMC con base al índice de Quetelet. $IMC = \text{peso}/(\text{Talla})^2$	Cuantitativa continua	Kilogramos/metro ²
Antecedente de trombosis	Antecedente de evento trombotico en cualquiera de sus presentaciones secundario a FA	Antecedente de trombosis en la historia clínica de la paciente secundario a FA	Cualitativa nominal dicotómica	Si No

Antecedente de hemorragia	Antecedente de evento hemorrágico en cualquiera de sus presentaciones secundario al tratamiento de FA	Antecedente de hemorragia en la historia clínica de la paciente secundario al tratamiento de FA	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Comorbilidades	La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario	Se recabó del expediente la presencia de alguna patología adicional a la FA	Cualitativa nominal politómica	Obesidad HAS DM ERC Cardiopatía isquémica ICC
Puntaje CHA2DS2-VASc	Es un instrumento muy utilizado con el fin de estimar, de una forma relativamente sencilla el riesgo de sufrir un evento vascular	Se recabó el puntaje de la escala CHA2DS2-VASc del expediente del paciente	Cuantitativa discreta	Puntos de la escala

	cerebral embólico en sujetos con FANV			
Puntaje HAS-BLED	Es un sistema de evaluación que mide el riesgo de padecer en un año una hemorragia importante	Se recabó el puntaje de la escala HAS-BLED del expediente del paciente	Cuantitativa discreta	Puntos de la escala
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	Es una medida importante de la función cardíaca que representa el porcentaje de sangre que se bombea fuera del ventrículo izquierdo con	Valor de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo consignada en el expediente del paciente en su último ecocardiograma	Cuantitativa discreta	Porcentaje

	cada latido			
Dilatación de la aurícula izquierda	Es una condición en la cual la aurícula izquierda del corazón se agranda o se expande más allá de sus dimensiones normales	Dilatación de la aurícula izquierda consignada en el expediente del paciente en su último ecocardiograma	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Tipo de FA	La FA es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente, la cual produce una activación auricular desordenada, que conlleva a la contracción rápida e irregular	Tipo de FA desarrollada por el paciente, la cual debió estar consignada en el expediente	Cualitativa nominal politómica	Persistente Permanente Aislada Paroxística

Descripción general del estudio:

Previa autorización del comité de investigación y ética local se realizó un estudio en la UMAE 2 de Ciudad Obregón, Sonora. Se llevó a cabo un estudio transversal analítico, este estudio se realizó en el periodo de junio a agosto del 2023. Se incluyeron 160 expedientes de pacientes, los cuales debieron cumplir con los siguientes criterios: edad igual o mayor a 18 años, con fibrilación auricular en tratamiento con AOD. Los datos fueron recolectados directamente de los expedientes y registros médicos. No se excluyeron pacientes ya que no hubo motivos para su exclusión. Se eliminaron aquellos registros con información incompleta.

Se revisaron los diagnósticos de pacientes con fibrilación auricular registrados en las bitácoras del servicio de cardiología, consulta externa y clínica de anticoagulación para iniciar la búsqueda de los expedientes de pacientes. Lo anterior fue solicitado al director de la UMAE con la carta de no inconveniencia y solicitud de registros médicos. De igual forma se avisó a comité de ética sobre este proceso. Una vez localizados los expedientes de pacientes se recolectaron las variables de interés. Dentro de las variables a recolectar se encontraba la edad, la cual se expresó en años y fue recolectada del expediente. Las variables evento hemorrágico, evento trombótico, anticoagulante oral directo, dosis de AOD, sexo, IMC, antecedente de trombosis, antecedente de hemorragia, comorbilidades, puntaje del CHA2DS2-VASc, puntaje del HAS-BLED, tipo de FA, FEVI, dilatación auricular izquierda, fueron recolectadas directamente del expediente y registros médicos físicos y electrónicos del paciente.

Análisis estadístico:

Los datos obtenidos se integraron a las hojas de recolección de datos y se analizaron mediante el programa SPSS versión 25 en español. Realizamos estadística descriptiva; para variables cualitativas usamos frecuencias y porcentajes; para variables cuantitativas, media y desviación estándar. Para el análisis bivariado se realizaron grupos divididos en aquellos que presentaron evento trombótico/hemorrágico y aquellos que no; se utilizó la razón de momios (RM) para determinar la fuerza de asociación entre los grupos y prueba de X² para significancia estadística. En las variables cuantitativas se utilizó la t de Student. Se consideró una $p < 0.05$ como significativa.

Aspectos éticos y factibilidad:

El estudio tiene clasificación I, sin riesgo según el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, lo anterior debido a que fue un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación retrospectiva, en el que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio, solamente se recabó información general de los expedientes. El protocolo respeta los principios de la bioética como la autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia, ya que se respetó en todo momento la confidencialidad del paciente, no se utilizó consentimiento informado ya que el estudio lo permitía, se le otorgó un beneficio para su salud y no se le hizo ningún daño. El presente estudio es valioso ya que caracteriza complicaciones importantes del tratamiento en los pacientes con FA y sus factores asociados, la información de este estudio podría conducir a mejoras en la salud y en los servicios de salud.

Se realizó con apego a la Declaración de Helsinki con respecto a la actualización del año 2013 realizada en Brasil; al artículo 98 de la Ley general de salud en relación a la investigación en seres humanos, conforme a los lineamientos de los proyectos de investigación en salud del IMSS; y fue sometido a aprobación por el Comité Local de Investigación del IMSS y bajo la autorización del director de la UMAE. El estudio tuvo como objetivo determinar los factores asociados a eventos hemorrágicos y trombóticos en pacientes con FA en tratamiento con AOD, una condición que impacta en la salud de los pacientes, y en su tratamiento, por lo anterior, el balance riesgo-beneficio se inclinó claramente hacia el beneficio. La confidencialidad del paciente se respetó en todo momento al no mostrar nombres ni datos personales dentro de la investigación. El diseño de la investigación es el correcto y contemplaba los sesgos potenciales por lo que tiene validez científica. Por último, se solicitó la carta de excepción del consentimiento informado y la carta de confidencialidad para revisión de expedientes al ser una investigación documental retrospectiva.

Recursos humanos, financieros y materiales:

Recurso humano: El responsable del proyecto fue el Dr. César Iván Vásquez Serna, médico cardiólogo, en colaboración la Dra. Viridiana Alderete Aguilar, médico residente de cardiología, y tesista.

Recurso físico y materiales: Servicio de cardiología y clínica de anticoagulación.

Recursos Financieros: El apoyo de los recursos materiales fue cubierto por parte de los investigadores, los cuales cubrieron el total de gastos generados.

Desglose financiero del proyecto:

Presupuesto por Tipo de Gasto			
Gasto de Inversión.			
	ESPECIFICACIÓN	COSTO	
	N		
Herramientas y accesorios			
<ul style="list-style-type: none"> Programa para el procesamiento y análisis de datos SPSS versión 25. 	1 Paquete con instalación de SPSS versión 25	500.00	
Subtotal Gasto de Inversión		\$500.00	
Gasto Corriente			
1	Artículos, materiales y útiles diversos.		
	Hojas blancas	3 Paquetes de 500 hojas	540
	Servicio de fotocopiado.	1200 Hojas	420
	Cartel.	2 Cartel	200
	Lápices de madera.	3 Paquetes	90
	Borradores	2 Paquetes	80
	Tinta para impresora de color/negro.	2 Cartucho	250

	Encuadernado de tesis.	1 Encuadernad o	1200
	Subtotal Gasto Corriente		3080.00
		TOTAL	3,580.00

Cronograma de actividades

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES		ACTIVIDAD	PRODUCTO
	Dic 2022	<ul style="list-style-type: none"> • Formulación de pregunta de investigación. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tema de estudio
	Ene 2023	<ul style="list-style-type: none"> • Recopilación de bibliografía • Extracción de ideas principales • Síntesis y unificación de ideas principales 	<ul style="list-style-type: none"> • Banco de referencias • Fichas de trabajo • Conglomerado de ideas principales • Marco teórico
	Feb 2023	<ul style="list-style-type: none"> • Elaboración del proyecto 	<ul style="list-style-type: none"> • Planteamiento • Justificación • Objetivos
	Mar	<ul style="list-style-type: none"> • Elaboración del proyecto 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipótesis

	2023		<ul style="list-style-type: none"> ● Material y métodos ● Criterios para el estudio ● Recurso humano-financiero
	Abr2023	<ul style="list-style-type: none"> ● Revisión y ajuste del protocolo 	<ul style="list-style-type: none"> ● Afinar detalles del protocolo
	Mayo 2023	<ul style="list-style-type: none"> ● Envió a SIRELCIS 	<ul style="list-style-type: none"> ● Dictamen de SIRELCIS
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	Jun-agosto 2023	<ul style="list-style-type: none"> ● Planeación Operativa 	<ul style="list-style-type: none"> ● Inicio del protocolo
		<ul style="list-style-type: none"> ● Planeación Operativa 	<ul style="list-style-type: none"> ● Obtención de muestra de pacientes participantes
		<ul style="list-style-type: none"> ● Planeación operativa 	<ul style="list-style-type: none"> ● Recolección de información de los

			expedientes
		<ul style="list-style-type: none"> • Planeación operativa 	<ul style="list-style-type: none"> • Recolección y organización de los datos • Captura de datos al paquete de datos estadísticos para las ciencias sociales (SPSS versión 25)
	Septiembre 2023	<ul style="list-style-type: none"> • Redacción del Trabajo final 	<ul style="list-style-type: none"> • Resultados finales al comité

RESULTADOS

Se analizaron un total de 160 participantes con fibrilación auricular en tratamiento con anticoagulantes directos, de los cuales el 51% (n=82) eran mujeres y 49% (n=78) hombres. La media de edad fue 72.5 ± 10.9 años. El tipo de fibrilación auricular más frecuente fue permanente con 58% (n=93). La frecuencia de evento trombótico en la población fue del 5% (n=8), el evento más presentado fue EVC isquémico con 3% (n=4). En cuanto al evento hemorrágico, un 6% (n=10) lo presentó, el más frecuente fue sangrado de tubo digestivo alto con 3% (n=4). Existió antecedente de evento isquémico en el 15% (n=24) de los participantes, y 4% tenía antecedente de evento hemorrágico previo al tratamiento actual. Las características completas se aprecian en la tabla 1.

La dilatación de la aurícula izquierda se distribuyó de la siguiente forma: 23% (n=36) sin dilatación, 44% (n=71) severa, 18% (n=29) moderada, y 15% (n=24) leve. La comorbilidad más prevalente fue hipertensión arterial en el 86% (n=137) de los casos, seguida por diabetes mellitus con 39% (n=63). El IMC promedio fue 29.3 ± 5.6 kg/m². La categoría del IMC más frecuente fue obesidad con 43% (n=86), seguido por sobrepeso con 36% (n=57). En el tratamiento, el fármaco más utilizado fue rivaroxabán en el 73% (n=117) de los pacientes y apixabán con 27% (n=43). La dosis más frecuente del rivaroxabán fue 20 mg (54%), y del apixabán fue 2.5 mg (14%). La puntuación promedio del CHA₂DS₂-VASc fue 3.7 puntos, y del HAS-BLED fue 2.4 puntos. La FEVI media fue 55.4 ± 10.4 . Las características completas se aprecian en la tabla 2.

En el análisis bivariado, al realizar asociación entre la presencia de evento trombótico o hemorrágico con el resto de variables, encontramos los siguientes resultados: sexo (mujer), RM 1.2 (0.4-3.2), p 0.69; antecedente de trombosis, RM 2.4 (0.7-7.7), p 0.10; antecedente de hemorragia, RM 9.2 (1.7-50), p 0.002; tipo de FA, p 0.57; dilatación de AI, p 0.84; diabetes mellitus, RM 0.97 (0.3-2.6), p 0.96; hipertensión arterial, RM 3.1 (0.3-24.6), p 0.25; insuficiencia cardiaca con FEVI reducida, RM 0.8 (0.2-3.1), p 0.81; cardiopatía isquémica, RM 1.0 (0.2-4.0), p 0.89; enfermedad tiroidea, RM 1.4 (0.4-4.5), p 0.47; disfunción hepática, p 0.72; disfunción renal, RM 0.8 (0.1-7.2), p 0.89; obesidad, RM 1.0 (0.4-2.9), p 0.85; tipo de fármaco, RM 0.4 (0.1-1.2), p 0.11; dosis de fármacos, p 0.18; edad, p 0.20; IMC, p 0.20; FEVI, p 0.74; puntaje CHA2DS2-VASc, p 0.001; puntaje HAS-BLED, p 0.001. El análisis completo se aprecia en las tablas 3, 4 y 5.

DISCUSIÓN

El hallazgo más importante de nuestro estudio fue la frecuencia de eventos trombóticos y hemorrágicos, que estuvieron presentes en el 12% (n=19) de los casos, de los cuales 5% (n=8) fueron trombóticos y 7% (n=11) hemorrágicos. Ray et al (2021) encontró que la tasa de resultado primario (evento isquémico o hemorrágico) ajustada para rivaroxabán fue 16.1 por 1000 años-persona frente a 13.4 por 1000 años-persona para apixabán. El grupo de rivaroxabán tuvo un mayor riesgo de eventos isquémicos mayores y eventos hemorrágicos en comparación con apixabán²⁴. Este resultado difiere de nuestros hallazgos, ya que no hubo diferencias significativas en los eventos trombóticos o hemorrágicos de acuerdo al AOD en nuestra población (p 0.11), esto podría ser explicado por la baja frecuencia de eventos registrados y la diferencia en el diseño del estudio.

Fralick et al (2020), encontró que la tasa de incidencia de accidente cerebrovascular isquémico o embolia sistémica fue de 6.6 por 1000 años-persona para adultos a los que se prescribió apixabán en comparación con 8.0 por 1000 años-persona para los que recibieron rivaroxabán. Concluyeron que los adultos con fibrilación auricular a los que se les prescribió apixabán tuvieron una tasa más baja de accidente cerebrovascular isquémico o embolia sistémica y hemorragia en comparación con los que recibieron prescripción de rivaroxabán²⁵. Esta conclusión es diferente a nuestros resultados, como se ha planteado anteriormente, no hubo diferencias en la presencia o no de eventos trombóticos o hemorrágicos según el fármaco empleado.

Li et al (2019) encontró que rivaroxabán y dabigatrán fueron similares con respecto al riesgo de ictus o embolia sistémica, pero rivaroxabán se asoció con mayor riesgo de

hemorragia mayor. En comparación con apixabán, se observó un riesgo significativamente mayor de hemorragia mayor con rivaroxabán. Concluyeron que apixabán tiene el perfil de seguridad más favorable entre los tres AOD²⁶. Los resultados anteriores difieren de nuestro estudio, ya que no encontramos diferencias en la frecuencia de eventos trombóticos o hemorrágicos en nuestros pacientes según el AOD.

Grymon Pérez et al., (2023), encontró que dabigatrán y apixabán se asocian con riesgos de hemorragia mayor significativamente más bajos en comparación con rivaroxabán y edoxabán. Sin embargo, concluyeron que los AOD tenían buenos perfiles de riesgo-beneficio a largo plazo. Si bien la eficacia fue comparable, apixabán se asoció en general con un perfil de seguridad más favorable, seguido de dabigatrán²⁷. Nuestro resultados difieren del autor anterior, ya que no encontramos diferencias entre los dos fármacos analizados, sin embargo, la frecuencia de eventos trombóticos y hemorrágicos fue ligeramente superior con el uso de rivaroxabán en comparación con apixabán (eventos: 11 vs 8).

Dawwas et al., (2023)., en su estudio encontró que en comparación con rivaroxabán en una cohorte emparejada por puntuación de propensión de 19 894 pacientes (9947 recibieron cada fármaco), apixabán se asoció con una tasa más baja de accidente cerebrovascular isquémico o embolia sistémica (HR, 0,57 [IC del 95 %, 0,40 a 0,80]) y sangrado (HR, 0,51 [IC, 0,41 a 0,62])²⁸. Nuestros resultados difieren del estudio anterior, al no encontrar diferencias entre el uso de ambos fármacos en nuestra población, sin embargo, los tamaños de muestra fueron muy diferentes y eso limita

nuestros resultados con el estudio anterior (160 vs 19894), lo cual podría ser la causa de la discrepancia.

Fralick et al., (2020), comparó la puntuación de propensión de 39351 pacientes a los que se les recetó apixabán con 39351 pacientes a los que se les recetó rivaroxabán. La edad media fue de 69 años, el 40% de los pacientes eran mujeres. Los adultos a los que se les recetó apixabán también tuvieron una tasa más baja de hemorragia gastrointestinal, hemorragia intracraneal y eventos trombóticos en comparación con aquellos a los que se les recetó rivaroxaban²⁹. Los resultados anteriores concuerdan en los datos epidemiológicos, ya que la edad (69 vs 72 años) y proporción del sexo femenino (40% vs 49%) fueron similares, sin embargo, no encontramos diferencias entre el uso de rivaroxabán y apixabán.

Yao et al., (2016), encontró que la media de edad fue 70 años, la fibrilación auricular más frecuente fue permanente (50%) y la comorbilidad más encontrada fue hipertensión arterial (90%). Para accidente cerebrovascular o embolia sistémica, apixaban se asoció con un riesgo menor que dabigatran y rivaroxaban, los cuales tuvieron un riesgo similar. Para sangrado mayor, apixaban y dabigatran se asociaron con un riesgo menor que rivaroxaban³⁰. En el caso de los fármacos, el resultado anterior fue diferente a nuestro estudio, donde no encontramos diferencias entre apixabán y rivaroxabán. En las características de la población, hubo similitud a nuestro estudio, ya que la edad, tipo de fibrilación y comorbilidad fueron muy similares.

Dentro de las fortalezas del estudio, incluimos al censo de pacientes con fibrilación auricular que contaban con información completa para analizarse, lo cual nos da

información valiosa de lo que ocurre en nuestro hospital. Además es el primer estudio en su tipo en la región, lo cual nos permite comprender las diferencias y similitudes con otras poblaciones. Otra fortaleza es que son pocos los estudios publicados que van en el sentido de comprender los factores asociados a eventos de este tipo, la mayoría se enfoca en la parte farmacológica.

Dentro de las debilidades, el tipo de estudio no permite realizar una comprensión total de la causa efecto de los eventos trombóticos y hemorrágicos con las variables propuestas, por lo cual sugerimos un seguimiento de los pacientes identificados en esta investigación para valorar otras variables interesantes como seguimiento a largo plazo, mortalidad, evolución del paciente, entre otros.

CONCLUSIÓN

Se pudo observar una distribución relativamente equilibrada entre hombres y mujeres, predominando ligeramente las mujeres. La mayoría de los individuos se encuentran en una etapa avanzada de la vida, y la fibrilación auricular de tipo permanente es la forma más predominante de esta afección en el grupo. Un porcentaje pequeño de la muestra experimentó eventos trombóticos o hemorrágicos, siendo el EVC isquémico y el sangrado del tubo digestivo alto los más frecuentes respectivamente. Estos eventos, aunque no fueron muy comunes, son indicativos de las posibles complicaciones de la fibrilación auricular y/o su tratamiento con anticoagulantes.

En cuanto al perfil farmacológico, el rivaroxabán es el anticoagulante preferido para tratar esta condición. Las puntuaciones promedio del CHA2DS2-VASc y del HAS-BLED, herramientas clínicas utilizadas para evaluar el riesgo de tromboembolismo y hemorragia respectivamente, indican que el grupo de estudio presentaba un riesgo moderado-alto para ambos eventos. Solo se encontraron dos factores significativamente asociados con la presencia de eventos trombóticos o hemorrágicos: un antecedente previo de hemorragia y las puntuaciones de riesgo CHA2DS2-VASc y HAS-BLED. Esto sugiere que la historia clínica previa de un paciente, en particular con respecto a hemorragias, y las puntuaciones de riesgo mencionadas son variables cruciales a considerar en la práctica clínica para predecir y, potencialmente, prevenir complicaciones en pacientes con fibrilación auricular que están en tratamiento con anticoagulantes directos.

Los resultados ponen de manifiesto la complejidad y la multiplicidad de factores que influyen en la evolución y el manejo de los pacientes con FA. Si bien la terapia anticoagulante es esencial, su administración debe ser cuidadosamente calibrada, considerando especialmente antecedentes clínicos, comorbilidades y variables específicas del paciente para minimizar los riesgos asociados y optimizar la eficacia terapéutica. Por último, logramos cumplir con los objetivos generales y específicos planteados en nuestra investigación y logramos analizar cada hipótesis planteada, las cuales se encuentran plasmadas en nuestros resultados.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Sagris M, Vardas EP, Theofilis P, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Tousoulis D. Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Predisposing Factors, and Genetics. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1):6.
2. Brundel BJJM, Ai X, Hills MT, Kuipers MF, Lip GYH, de Groot NMS. Atrial fibrillation. *Nat Rev Dis Primers.* 2022;8(1):21.
3. Rodríguez-Reyes H, Laguna-Muñoz CI, Gallegos-de Luna CF. Fibrilación auricular en población mexicana: Diferencias en presentación, comorbilidades y factores de riesgo entre hombres y mujeres. *Arch Cardiol Mex.* 2022;92(3):349-357.
4. Lau DH, Linz D, Sanders P. New Findings in Atrial Fibrillation Mechanisms. *Card Electrophysiol Clin.* 2019;11(4):563-571.
5. Solís OCA, Ramírez RSA, Carrillo PMA. Prevalencia y perfil clínico-terapéutico de la fibrilación auricular en consultorios de cardiología privados del noreste de México. *Cardiovasc Metab Sci.* 2020;31(2):40-48.
6. Zimetbaum P. Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med.* 2017;166(12):ITC33-ITC48.
7. Guía de práctica clínica, diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular. México: Secretaría de Salud; 2011.
8. 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.

9. Hindricks G, Potpara T, Dagres N. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373-498.
10. Lévy S, Santini L, Cappato R, Steinbeck G, Capucci A, Saksena S. Clinical classification and the subclinical atrial fibrillation challenge: a position paper of the European Cardiac Arrhythmia Society. *J Interv Card Electrophysiol.* 2020;59(3):495-507.
11. Steffel J, Collins R, Antz M. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace.* 2021;23(5):1612-1676.
12. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2018;154(5):1121-1201.
13. Alcocer L. Challenges and Treatment for Stroke Prophylaxis in Patients with Atrial Fibrillation in Mexico: A Review. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2016;16(3):171-182.
14. Patti G, Pecen L, Lucerna M. Net clinical benefit of non-vitamin K antagonist vs vitamin K antagonist anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2019;211:77-85.
15. Pan KL, Singer DE, Ovbiagele B, Wu YL, Ahmed MA, Lee M. Effects of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With

- Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(7):e005835.
16. Grymonprez M, De Backer TL, Bertels X, Steurbaut S, Lahousse L. Long-term comparative effectiveness and safety of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban in patients with atrial fibrillation: A nationwide cohort study. *Front Pharmacol.* 2023;14:1125576.
 17. Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB, Miftari EI. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:967-977.
 18. Carnicelli AP, Hong H, Connolly SJ. Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation: Patient-Level Network Meta-Analyses of Randomized Clinical Trials with Interaction Testing by Age and Sex. *Circulation.* 2022;145(4):242-255.
 19. Guimarães PO, Pokorney SD, Lopes RD. Efficacy and safety of apixaban vs warfarin in patients with atrial fibrillation and prior bioprosthetic valve replacement or valve repair: Insights from the ARISTOTLE trial. *Clin Cardiol.* 2019;42(5):568-571.
 20. Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). *Am Heart J.* 2015;170(4):675-682.e8.

21. Cheung CC, Nattel S, Macle L, Andrade JG. Management of Atrial Fibrillation in 2021: An Updated Comparison of the Current CCS/CHRS, ESC, and AHA/ACC/HRS Guidelines. *Can J Cardiol.* 2021;37(10):1607-1618.
22. Ntaios G, Lip G, Makaritsis K, Papavasileiou V, Vemmou A, Koroboki E, et al. CHADS2, CHA2DS2-VASc, and long-term stroke outcome in patients without atrial fibrillation. *Neurology.* 2013;80(11):1009-1017.
23. Caldeira D, Costa J, Fernandes R, Pinto F, Ferreira J. Performance of the HAS-BLED high bleeding-risk category, compared to ATRIA and HEMORR2HAGES in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology.* 2014;40(3):277-284.
24. Ray WA, Chung CP, Stein CM. Association of Rivaroxaban vs Apixaban With Major Ischemic or Hemorrhagic Events in Patients With Atrial Fibrillation [published correction appears in JAMA. 2022 Apr 5;327(13):1294]. *JAMA.* 2021;326(23):2395-2404.
25. Fralick M, Colacci M, Schneeweiss S, Huybrechts KF, Lin KJ, Gagne JJ. Effectiveness and Safety of Apixaban Compared With Rivaroxaban for Patients With Atrial Fibrillation in Routine Practice: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020;172(7):463-473.
26. Li G, Lip GYH, Holbrook A. Direct comparative effectiveness and safety between non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol.* 2019;34(2):173-190.

27. Grymonprez M, De Backer TL, Bertels X, Steurbaut S, Lahousse L. Long-term comparative effectiveness and safety of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban in patients with atrial fibrillation: A nationwide cohort study. *Front Pharmacol.* 2023;14:1125576.
28. Dawwas GK, Cuker A, Barnes GD, Lewis JD, Hennessy S. Apixaban Versus Rivaroxaban in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease : A Population-Based Study. *Ann Intern Med.* 2022;175(11):1506-1514.
29. Fralick M, Colacci M, Schneeweiss S, Huybrechts KF, Lin KJ, Gagne JJ. Effectiveness and Safety of Apixaban Compared With Rivaroxaban for Patients With Atrial Fibrillation in Routine Practice: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020;172(7):463-473.
30. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(6):e003725.

ANEXO 1. EXCEPCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO



GOBIERNO DE
MÉXICO



Anexo 3. Solicitud de excepción de la carta de consentimiento informado

Fecha: 02 de mayo del 2023

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité Local de Ética en Investigación, que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación **"Factores asociados a eventos trombóticos y hemorrágicos en pacientes con fibrilación auricular bajo tratamiento con anticoagulantes directos en una Unidad de Tercer nivel del Noroeste de México"**, es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) Edad
- b) Sexo
- c) IMC
- d) Comorbilidades
- e) Evento hemorrágico
- f) Evento trombótico
- g) Fármaco anticoagulante oral directo
- h) Dosis del fármaco
- i) FEVI
- j) Dilatación de aurícula izquierda
- k) Antecedente de evento hemorrágico
- l) Antecedente de evento trombótico
- m) Puntaje de escala CHA2DS2-VASc
- n) Puntaje de escala HAS-BLEED

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **"Factores asociados a eventos trombóticos y hemorrágicos en pacientes con fibrilación auricular bajo tratamiento con anticoagulantes directos en una Unidad de Tercer nivel del Noroeste de México"**, cuyo propósito es producto de **"tesis"**. Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Nombre: Dr. César Iván Vásquez Serna
Categoría contractual: Medico No familiar (Cardiología)
Investigador(a) Responsable



ANEXO 2. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha _____

Folio _____

Edad _____

Sexo _____

IMC _____

Eventos trombóticos

Tipo de evento _____

Antecedente de ictus o AIT _____

Eventos hemorrágicos

Tipo de evento _____

Antecedente de hemorragia _____

Tipo de FA (paroxística, permanente)

Parámetros ecocardiográficos

FEVI _____

Dilatación auricular izquierda _____

Comorbilidades

DM2 _____

HAS _____

Insuficiencia cardíaca _____

IAM previo _____

Enfermedad tiroidea _____

Disfunción hepática _____

Disfunción renal _____

Tratamiento

Anticoagulante directo _____

Dosis del AOD _____

Puntaje CHA2DS2-VASc _____

Puntaje HAS-BLEED _____

ANEXO 3. TABLAS Y GRÁFICAS DE RESULTADOS

Tabla 1. Características generales de la población.

Característica (n= 160)	n (%)
Edad - años	72.5 (10.9)
Sexo	
Hombre	82 (51)
Mujer	78 (49)
Tipo de fibrilación	
Paroxística	53 (33)
Permanente	93 (58)
Persistente	14 (9)
Evento trombótico	
Embolismo arterial	2 (1)
Trombosis venosa	1 (1)
EVC isquémico	4 (3)
Tromboembolia pulmonar	1 (1)
Total	8 (5)
Evento hemorrágico	
Sangrado digestivo alto	4 (3)

Gingivorragia	1 (1)
Sangrado digestivo bajo	2 (1)
Epistaxis	3 (2)
Hematuria	1 (1)
Total	11 (8)

Antecedente trombosis/hemorragia

Trombosis	24 (15)
Hemorragia	6 (4)

n: frecuencia, %: porcentaje

Tabla 2. Características generales de la población.

Característica (n= 160)	n (%)
Índice de masa corporal – kg/m ²	29.3 (5.6)
Puntaje CHA ₂ DS ₂ -VASc	3.7 (1.4)
Puntaje HAS-BLED	2.4 (0.9)
FEVI	55.4 (10.4)
Dilatación aurícula izquierda	
Sin dilatación	36 (23)
Leve	24 (15)
Moderada	29 (18)
Severa	71 (44)
Comorbilidades	
Diabetes mellitus	63 (39)
Hipertensión arterial	137 (86)
IC con FEVI reducida	30 (19)
Cardiopatía isquémica	25 (16)
Enfermedad tiroidea	34 (21)
Disfunción hepática	1 (1)

Disfunción renal	10 (6)
Fármaco	
Rivaroxabán	117 (73)
Apixabán	43 (27)
Índice de masa corporal	
Peso bajo	1 (1)
Peso normal	34 (21)
Sobrepeso	57 (36)
Obesidad	68 (42)

n: frecuencia, %: porcentaje, FEVI: fracción eyección ventrículo izquierdo

Tabla 3. Factores asociados a eventos trombóticos o hemorrágicos.

Característica	Evento trombótico o hemorrágico		<i>p</i>
	Si (n=19)	No (n=142)	
Edad	75.6 (9.4)	72.1 (11.1)	0.20
Índice de masa corporal	30.9 (7.9)	29.1 (5.2)	0.20
FEVI	54.6 (11)	55.5 (10.3)	0.74
Puntaje CHA2DS2-VASc	4.8 (1)	3.5 (1.4)	0.001
Puntaje HAS-BLED	3.1 (0.9)	2.3 (0.8)	0.001

FEVI: fracción de eyección ventrículo izquierdo, *p*: t de Student

Tabla 4. Factores asociados a eventos trombóticos o hemorrágicos.

Característica	Evento trombótico o hemorrágico		RM (IC 95%)	p
	Si (n=19)	No (n=141)		
Sexo				
Hombre	11 (56)	71 (51)	1.2 (0.4-3.2)	0.69
Mujer	8 (44)	70 (49)		
Antecedente de trombosis				
Si	5 (28)	19 (13)	2.4 (0.7-7.7)	0.10
No	14 (72)	122 (87)		
Antecedente de hemorragia				
Si	3 (17)	3 (2)	9.2 (1.7-50)	0.002
No	16 (83)	138 (98)		
Tipo de FA				
Paroxística	4 (22)	49 (34)	---	0.57
Permanente	13 (67)	80 (57)		
Persistente	2 (11)	12 (9)		
Dilatación de aurícula izq.				
No	5 (28)	31 (22)		

Leve	3 (17)	21 (15)	---	0.84
Moderada	2 (11)	27 (19)		
Severa	9 (44)	62 (44)		
Fármaco				
Rivaroxabán	11 (58)	106 (75)	0.4 (0.1-1.2)	0.11
Apixabán	8 (42)	35 (25)		
Dosis del fármaco				
2.5 mg	5 (28)	18 (13)		
5 mg	3 (11)	17 (13)	---	0.18
15 mg	5 (28)	28 (18)		
20 mg	6 (33)	80 (56)		

RM: razón de momios, p: X^2 de Pearson, IC 95%: intervalo de confianza

Tabla 5. Factores asociados a eventos tromboticos o hemorragicos.

Característica	Evento trombotico o hemorrágico		RM (IC 95%)	<i>p</i>
	Si (n=18)	No (n=142)		
Diabetes mellitus				
Si	7 (39)	56 (39)	0.9 (0.3-2.6)	0.96
No	12 (61)	85 (61)		
Hipertensión arterial				
Si	17 (94)	120 (85)	3.1 (0.3-24.6)	0.25
No	2 (6)	21 (15)		
IC con FEVI reducida				
Si	3 (17)	27 (19)	0.8 (0.2-3.1)	0.81
No	16 (83)	116 (81)		
Cardiopatía isquémica				
Si	3 (17)	22 (16)	1.0 (0.2-4.0)	0.89
No	16 (83)	119 (84)		
Enfermedad tiroidea				
Si	5 (28)	29 (20)	1.4 (0.4-4.5)	0.47

No	4 (17)	112 (80)		
Disfunción hepática				
Si	0 (0)	1 (1)		
No	19 (100)	140 (99)	---	0.72
Disfunción renal				
Si	1 (6)	9 (6)		
No	18 (94)	132 (94)	0.8 (0.1-7.2)	0.89
Obesidad				
Si	8 (44)	60 (42)		
No	11 (56)	81 (58)	1.0 (0.4-2.9)	0.85

RM: razón de momios, p: X^2 de Pearson, IC 95%: intervalo de confianza