



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TEMA:

*“PREVALENCIA DE EFECTOS ADVERSOS Y EFICACIA DE LA
TERAPIA ANTITROMBÓTICA CON DABIGATRAN FRENTE WARFARINA
EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR
NO VALVULAR EN EL HTMC DURANTE EL PERÍODO ENERO 2014 -
ENERO 2018”*

AUTORES:

DÍAZ CABEZAS, ANDRÉ JOSÉ

ROSADO VARGAS, LUIS ARMANDO

**Trabajo de titulación previo a la obtención del grado de
MÉDICO**

TUTOR:

ALTAMIRANO VERGARA, MARÍA GABRIELA

Guayaquil, Ecuador

04 de Septiembre de 2018



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **DÍAZ CABEZAS, ANDRÉ JOSÉ**, como requerimiento para la obtención del Título de **MÉDICO**.

TUTOR (A)

f. _____
ALTAMIRANO VERGARA, MARÍA GABRIELA

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____
Dr. Aguirre Martínez Juan Luis, Mgs.

Guayaquil, 4 de septiembre del 2018



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **ROSADO VARGAS, LUIS ARMANDO**, como requerimiento para la obtención del Título de **MÉDICO**.

TUTOR (A)

f. _____
ALTAMIRANO VERGARA, MARÍA GABRIELA

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____
Dr. Aguirre Martínez Juan Luis, Mgs.

Guayaquil, 4 de septiembre del 2018



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS CARRERA
DE MEDICINA**

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, **DÍAZ CABEZAS, ANDRÉ JOSÉ**

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, **PREVALENCIA DE EFECTOS ADVERSOS Y EFICACIA DE LA TERAPIA ANTITROMBÓTICA CON DABIGATRAN FRENTE A WARFARINA EN PACIENTES CON FIBRILACION AURICULAR NO VALVULAR EN EL HTMC DURANTE EL PERÍODO ENERO 2014 - ENERO 2018**, previo a la obtención del Título de **MÉDICO**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías.

Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, 4 de septiembre del 2018

EL AUTOR

f. _____
DÍAZ CABEZAS, ANDRÉ JOSÉ



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, **ROSADO VARGAS, LUIS ARMANDO**

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, **PREVALENCIA DE EFECTOS ADVERSOS Y EFICACIA DE LA TERAPIA ANTITROMBÓTICA CON DABIGATRAN FRENTE A WARFARINA EN PACIENTES CON FIBRILACION AURICULAR NO VALVULAR EN EL HTMC DURANTE EL PERÍODO ENERO 2014 - ENERO 2018**, previo a la obtención del Título de **MÉDICO**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías.

Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, 4 de septiembre del 2018

EL AUTOR

f. _____
ROSADO VARGAS, LUIS ARMANDO



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS CARRERA
DE MEDICINA**

AUTORIZACIÓN

Yo, **DÍAZ CABEZAS, ANDRÉ JOSÉ**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **PREVALENCIA DE EFECTOS ADVERSOS Y EFICACIA DE LA TERAPIA ANTITROMBÓTICA CON DABIGATRAN FRENTE A WARFARINA EN PACIENTES CON FIBRILACION AURICULAR NO VALVULAR EN EL HTMC DURANTE EL PERÍODO ENERO 2014 - ENERO 2018**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, 4 de septiembre del 2018

EL AUTOR:

f. _____

DÍAZ CABEZAS, ANDRÉ JOSÉ



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS CARRERA
DE MEDICINA**

AUTORIZACIÓN

Yo, **ROSADO VARGAS, LUIS ARMANDO**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **PREVALENCIA DE EFECTOS ADVERSOS Y EFICACIA DE LA TERAPIA ANTITROMBÓTICA CON DABIGATRAN FRENTE A WARFARINA EN PACIENTES CON FIBRILACION AURICULAR NO VALVULAR EN EL HTMC DURANTE EL PERÍODO ENERO 2014 – ENERO 2018**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, 4 de septiembre del 2018

EL AUTOR:

f. _____
ROSADO VARGAS, LUIS ARMANDO

REPORTE URKUND

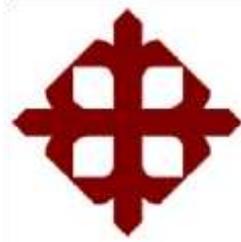
DÍAZ CABEZAS, ANDRÉ JOSÉ
ROSADO VARGAS, LUIS ARMANDO

The screenshot shows the URKUND web interface. At the top, there is a browser address bar with a star icon, a lock icon, and the URL "secure.orkund.com". To the right of the address bar are a refresh icon and a menu icon (three vertical dots).

Below the address bar is the URKUND logo. The main content area is divided into two panels:

- Left Panel (Document Details):**
 - Documento:** [TESIS MARCO.docx](#) (ID:40900384)
 - Presentado:** 2018-08-21 13:24 (-05:00)
 - Presentado por:** luisarmandorosado93@outlook.es
 - Recibido:** maria.altamirano03.ucsg@analysis.orkund.com
 - Mensaje:** TESIS ROSADO-DIAZ [Mostrar el mensaje completo](#)
- Right Panel (Lista de fuentes):**
 - Header: **Lista de fuentes** Bloques
 - Table with columns: **Categoría** and **Enlace/nombre de archivo**
 - Row 1: **Fuentes alternativas** | <http://www.eltiempo.com.ec/noticias/novidades/23/4095...>
 - Row 2: **Fuentes no usadas** | 1524778148570_tesis_adrian.docx
 - Row 3: **Fuentes alternativas** | <http://iqb.es/cbasicas/farma/farma04/d077.htm>
 - Row 4: **Fuentes no usadas** | (Empty)

At the bottom of the message content, there is a yellow highlight with the text: "2% de estas 17 páginas, se componen de texto presente en 3 fuentes."



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE
GUAYAQUIL**

FACULTAD DE CIENCIAS

MÉDICAS CARRERA DE MEDICINA

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

f. _____

(Dr. Juan Luis Aguirre Martínez, Mgs.)
DIRECTOR DE CARRERA

f. _____

(Dr. Diego Antonio Vásquez Cedeño)
COORDINADOR DEL ÁREA

f. _____

(Dr. Andrés Ayong Genkuong)
OPONENTE

f. _____

(Dr. César Narváez)
OPONENTE

f. _____

(Dr. Gálvez)
OPONENTE

DEDICATORIA

Este trabajo va dedicado principalmente a Elsi Cabezas Romero, mi madre, el pilar fundamental en mi vida y el motor para siempre seguir adelante, para nunca desistir, por todo su apoyo que fue incondicional tanto para mí como para mis hermanos y por ser la que siempre ha estado y va a estar conmigo en todos los momentos de mi vida, que se vengan más porque esto recién empieza y a mis hermanos por ser mi gran ejemplo de vida y de superación, y el apoyo que siempre me brindan en todos los aspectos de mi vida, nunca me alcanzará la vida para agradecerles todo lo que han hecho por mí.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por la vida, por darme la fe y ser la fuerza necesaria para poder vencer cualquier obstáculo a lo largo de la carrera; a mi mamá y a mis hermanos por siempre estar en cualquier momento que los necesité, por aguantarme las malas noches, los malos ratos, los enojos, las post guardias, por aguantar a todos mis amigos cuando nos reuníamos a estudiar o a celebrar, por siempre darme fuerza, motivación, ánimos, el empuje necesario para no parar. Madre, gracias a ti todo esto es posible y esto logro es más tuyo que mío y gracias a ti por todos los valores inculcados a lo largo de mi vida, el amor por el ser humano y a siempre ser correcto y hacer el bien a los demás, a mi hermana Jessica, porque siempre vi en ella un gran ejemplo de dedicación e inteligencia, gracias por siempre inculcarme el amor por el prójimo o al que más necesita y sobretodo el amor a Dios; a mi hermano Jorge porque no solamente se conformó con ser un buen hermano mayor, prácticamente llegaste a cumplir las veces de padre en mi vida, gracias por todo lo que has hecho por mí y por nunca dejarme solo, por siempre creer en mí. Decir que lo son lo más importante en mi vida no es suficiente, las palabras me quedan cortas y no pueden expresar todo lo que siento por ustedes. Agradezco a mi padre Jorge Díaz por brindarme todo el apoyo que me dio y por todas las enseñanzas de vida que supieron hacerme crecer como persona; también agradezco a los docentes y doctores que

formaron parte de mi formación académica y brindaron sus enseñanzas, a la Dra.

Gabriela Altamirano por brindarme no solo su apoyo como docente sino como tutora y amiga, al Dr. César Chávez por ser excelente maestro, siempre guiándonos y aconsejándonos a no quedarnos en la mediocridad, y ser mejores cada día. Agradecer infinitamente a mi familia por toda la confianza, por las veces que me ayudaron, cada uno de ustedes siempre apporto con un granito de arena para poder alcanzar mi meta, todo esto siempre lo pude superar por tenerlos en mi mente y gracias por siempre creer en mí y como dicen ser su DOCTOR favorito con orgullo y por último agradecer a mis amigos, colegas, compañeros y cualquier persona que compartió y formó parte de mi vida durante la carrera de medicina, sin duda alguna sin su apoyo no hubiera sido lo mismo. Mención especial a mi compañero de tesis Luis Rosado Vargas, por todas las malas noches, por los enojos y por las risas, por los tiempos después de cada asistencial para completar bases de datos, marco teórico, por todas las veces que nos reuníamos a hacer tesis y terminábamos comiendo chifa y casi llorando del cansancio, todo el esfuerzo que realizamos vale oro, desde el propedéutico hasta que por fin podemos llamarnos DOCTORES. Dios te llene de bendiciones siempre querido amigo y que esto solo sea el principio de muchos triunfos más.

André José Díaz Cabezas

DEDICATORIA

Este trabajo investigativo de gran esfuerzo y sacrificio, está dedicado a todas aquellas personas que hicieron posible mi formación dentro del ámbito de la salud, principalmente dedicado a Dios... Quien me permitió contar con padres que me apoyaron constantemente desde que tomé la decisión de seguir la carrera de medicina...

También está dedicado a toda mi hermosa familia, a mis abuelos, pero especialmente a mi tía Mónica, que, aunque ya no está más físicamente con nosotros siempre su recuerdo siempre estará vivo en nuestros corazones.....

A mis amigos con los que siempre he contado y contaré en los momentos más difíciles.

AGRADECIMIENTOS:

Agradezco a Dios por la oportunidad de seguir mi vocación, a mis padres su apoyo de todas las formas posibles, a mis tíos ya que todos ellos también fueron parte importante de este proceso, especialmente Mónica, Anabelle y Agustín.

A mis maestros por sus enseñanzas, entrega y tolerancia....

A mi tutora, la Dra. Gabriela Altamirano y al Dr. César Chávez, que supieron guiarnos con sus consejos para poder cumplir con los objetivos de esta investigación

.....A mi gran amigo y compañero de tesis, André, quien fuera una de las personas más importantes para la realización de este trabajo.

Luis Armando Rosado Vargas

ÍNDICE

CERTIFICACIÓN.....	II
DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD	IV
AUTORIZACIÓN	VI
REPORTE URKUND.....	VIII
TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN.....	IX
DEDICATORIA.....	X
AGRADECIMIENTOS.....	XI
DEDICATORIA:	XII
AGRADECIMIENTOS:	XII
RESUMEN:	XV
ABSTRACT.....	XVII
INTRODUCCIÓN.....	19
Problema:	21
Justificación:	22
Aplicabilidad y utilidad de los resultados del estudio:	23
OBJETIVOS.....	24
Objetivo General.....	24
Objetivos específicos.....	24
Hipótesis.....	25
CAPITULO I.....	26
FIBRILACIÓN AURICULAR.....	26
Epidemiología e impacto para los pacientes.....	26
Factores de riesgo para desarrollo de FA.....	27
Clasificación de la fibrilación auricular.....	28
CAPITULO II.....	31
ABORDAJE DE LA FIBRILACIÓN AURICLAR.....	30

Diagnósticoclínico.....	32
Complicaciones.....	32
Estratificación del riesgo tromboembólico y hemorrágico.....	32
Escala CHA2DS2-VASC.....	33
Escala HAS-BLED.....	34
CAPÍTULO III.....	36
MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR.....	36
Anticoagulación oral en FANV.....	36
Dabigatrán.....	37
Warfarina.....	40
MATERIALES Y MÉTODOS.....	45
Diseño del estudio.....	45
Población del estudio.....	45
Universo:	45
Muestra:	45
Criterios de selección.....	46
Criterios de inclusión:	46
Criterios de exclusión:	46
Método de muestreo:	46
Entrada y gestión informática de datos.....	49
RESULTADOS:.....	50
ANEXOS.....	58
CONCLUSIÓN.....	62
DISCUSION.....	64
REFERENCIAS.....	66

RESUMEN

Introducción: La fibrilación auricular (FA), es la arritmia cardíaca más frecuente, afectando aproximadamente al 2% de la población general y su prevalencia va aumentando conforme avanza la edad y la presencia de factores de riesgo; además puede estar asociada a diferentes comorbilidades como: HTA, DM, IC, IAM, entre otras. Como principal complicación se encuentran los ECV isquémicos cardiogénicos. El manejo incluye terapia antiarrítmica para regular la frecuencia del nodo sinusal y anticoagulante como prevención de eventos tromboembólicos; sin embargo, la complicación más frecuente de la anticoagulación es la aparición de eventos hemorrágicos.

Objetivo: Este estudio retrospectivo, analítico y descriptivo, tuvo como objetivo determinar la prevalencia de efectos adversos y eficacia de la terapia anticoagulante con dabigatrán frente a warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular en el HTMC, durante el período de enero de 2014 a enero de 2018.

Materiales y métodos: El universo estaba formado por 500 pacientes del con diagnóstico de fibrilación auricular. El instrumento de recolección de datos fue por medio del sistema AS400 del IESS, en el cual recolectamos la información a partir de las historias clínicas de los pacientes y almacenada en Microsoft Excel. Se obtuvo una muestra, según los criterios de inclusión, dando un total de 209 pacientes, divididos en dos grupos, el primero de 106 pacientes medicados con warfarina y el segundo de 103 pacientes que fueron medicados con dabigatrán.

Resultados: Se obtuvo los resultados de la valoración del riesgo tromboembólico y hemorrágico, a partir de las escalas CHADS₂VASC y HAS BLED, respectivamente. Los pacientes presentaron las mismas comorbilidades, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes grupos de edad y género, tampoco para tabaco p:0.06, obesidad p:0.12, HTA p:0.6, DM p: 0.6, ictus previo p: 0.06, IAM p: 0.3. Al contrario, si existió una diferencia estadísticamente significativa para alcoholismo p: 0,0002, probablemente existe mayor exposición a este factor de riesgo

cardiovascular en uno de los grupos; y, para insuficiencia cardiaca 0, 0002, estos nos indicaría mayor presencia de insuficiencia cardiaca en uno de los grupos. El score CHADSVASC nos arrojó un p valor de 0,01, estadísticamente significativo. Podemos interpretarlo de tal manera que un grupo, en este caso los medicados con warfarina, tienen mayor riesgo trombogénico debido a que el mayor porcentaje de pacientes manejan rangos infraterapéuticos de INR. El score HAS BLED nos dio un valor p: 0,13, esto resulta ser no estadísticamente significativo, es decir, ambos grupos homogéneos tuvieron el mismo riesgo hemorrágico. La efectividad de la warfarina, se valoró en función de los valores del INR, donde la mayor parte de estos pacientes se encontraba el INR en rango infraterapéutico y supraterapéutico, lo cual se pudo deber al mal manejo anticoagulante o al no seguimiento de la prescripción médica. En ningún paciente con dabigatrán se valoró el INR debido a que este medicamento no prolonga los tiempos de coagulación, este se mide según el tiempo de trombina diluida, misma que no se valoró en estos pacientes. En cuanto a los sangrados mayores valor p: 0,002, sangrados menores valor p: 0,0003 y ECV hemorrágicos valor p: 0,05 resultaron ser estadísticamente significativos.

Conclusión: Se concluyó que ambos grupos presentaban la misma probabilidad de presentar eventos hemorrágicos por medio del score HAS BLED, sin embargo, los valores p estadísticamente significativos para los diferentes tipos de sangrados demuestran que hay una mayor prevalencia de sangrado en un grupo que en otro. En nuestro estudio se determinó que los pacientes medicados con warfarina presentaron mayor prevalencia de sangrados durante los 4 años del estudio a diferencia del grupo de pacientes medicados con dabigatrán.

Palabras clave: fibrilación auricular, warfarina, dabigatrán.

ABSTRACT

Introduction: Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia, affecting approximately 2% of the general population and its prevalence increases as age advances and the presence of risk factors; It can also be associated with different comorbidities such as: AH, DM, HF, HA, among others. Cardiogenic ischemic CVD are the main complication. Management includes antiarrhythmic therapy to regulate the frequency of the sinus node and anticoagulant as prevention of thromboembolic events; however, the most frequent complication of anticoagulation is the appearance of hemorrhagic events.

Objective: This retrospective, analytical and descriptive study aimed to determine the prevalence of side effects and efficacy of anticoagulant therapy with dabigatran versus warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation in the HTMC, during the period from January 2014 to January 2018.

Materials and methods: The universe consisted of 500 patients with a diagnosis of atrial fibrillation. The data collection instrument was through the AS400 system of the IESS, in which we collected the information from the patient's medical records and stored in Microsoft Excel. A sample was obtained, according to the inclusion criteria, giving a total of 209 patients, divided into two groups, the first of 106 patients medicated with warfarin and the second of 103 patients who were medicated with dabigatran.

Results: The result of the thromboembolic and hemorrhagic risk assessment were obtained, from the CHADS2VASC and HAS BLED scores, respectively. The patients presented the same comorbidities, there was no statistically significant difference between the different age and gender groups, neither for tobacco p: 0.06, obesity p: 0.12, AH p: 0.6, DM p: 0.6, previous stroke p: 0.06, HA p: 0.3. On the contrary, there was a statistically significant difference for alcoholism p: 0.0002, there is probably greater exposure to this cardiovascular risk factor in one of the groups; and, for heart failure 0, 0002,

these would indicate a greater presence of heart failure in one of the groups. The CHADSVASC score gave us a p value of 0.01, statistically significant. We can interpret that one group, those medicated with warfarin, have a higher thrombogenic risk because the greater percentage of patients manage infratherapeutic ranges of INR. The HAS BLED score gave us a p-value of 0.13, not statistically significant, both groups had the same hemorrhagic risk. The effectiveness of warfarin was assessed based on the INR values, where most of these patients were in the INR in infra-therapeutic and supratherapeutic range, which could be due to poor anticoagulant management or not following the medical prescription. In none of the patients with dabigatran the INR was assessed because this medication does not prolong the coagulation times, this is measured according to the time of diluted thrombin, which was not assessed in these patients. Regarding the major bleeding p value: 0.002, lower bleeding p value: 0.0003 and hemorrhagic ECV p value: 0.05 were found to be statistically significant.

Conclusion: It was concluded that both groups presented the same probability of presenting hemorrhagic events by means of the HAS BLED score, however, p statistically significant values for the different types of bleeding show that there is a higher prevalence of bleeding in one group than in another. In our study it was determined that patients medicated with warfarin had a higher prevalence of bleeding during the 4 years of the study, unlike the group of patients medicated with dabigatran

Key words: *atrial fibrillation, warfarina, dabigatrán.*

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es un trastorno del ritmo cardíaco, engloba algunas características como ausencia de *onda P sinusal* y presencia de *segmento QRS irregular* en el trazado electrocardiográfico. Se producen múltiples descargas eléctricas simultáneas por presencia de focos ectópicos, lo que ocasiona turbulencia del flujo sanguíneo, permitiendo la formación de trombos, razón por la que se asocia a fenómenos tromboembólicos, especialmente, el evento cerebro vascular (ECV) de origen cardíaco en quienes la padecen. Presenta patrones de presentación variados, que van de una duración corta a una permanente. Se puede presentar de forma secundaria a la presencia de alguna valvulopatía de origen reumático, o con válvula protésica mecánica entidad conocida como *fibrilación auricular valvular*; en otras circunstancias se produce en ausencia de afectación valvular, *fibrilación auricular no valvular* (FANV). Se tomó como muestra a pacientes con fibrilación auricular no valvular, en el HTMC. En pacientes mayores de 65 años se encuentra la mayor presencia de comorbilidades que favorecen al desarrollo de esta patología, como: hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad arterial coronaria, obesidad, tabaquismo, insuficiencia cardíaca, esta última no solo predispone al desarrollo de FA, sino que también los episodios de FA conllevan a IC, por lo que se manifiesta que se pueden causar y exacerbar la una de la otra. Por lo tanto, es de nuestro interés conocer sus diferentes manifestaciones clínicas, estas van desde palpitaciones a síncope, en algunos casos los pacientes debutan con un ECV sin saber que presentan FA, o en otros casos simplemente desarrollan una IC antes del diagnóstico de la misma.

En este estudio, se valoró el riesgo tromboembólico en todos los pacientes mediante la escala CHA2DS2-VASc, donde se pudo determinar que no existe diferencia de riesgo tromboembólico en ambos grupos de pacientes. Con un resultado de esta escala ≥ 2 se da terapia anticoagulante una vez dado el diagnóstico de fibrilación. Se ha evidenciado que opciones más seguras a la terapia tradicional con warfarina, la incluyen los nuevos anticoagulantes orales, especialmente el Dabigatrán, ya que estos nuevos anticoagulantes orales han demostrado tanto en estudios clínicos como en práctica médica diaria, una menor tasa de sangrado cuando se comparan con Warfarina. En

esta última, se debe mantener el INR en rango óptimo para estos pacientes, de 2 a 3, evitando el aumento del riesgo embólico con niveles menores a 2 y el hemorrágico con niveles mayores a 3, razón por la que también fue valorado este riesgo hemorrágico en estos pacientes con la escala HASBLED, con 2 puntos para riesgo intermedio y 3 para riesgo alto. Este estudio determinará la prevalencia de efectos adversos y eficacia del Dabigatrán frente a la tradicional con Warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV), en el HTMC durante el periodo de enero de 2014 a enero 2018.

Problema:

Determinar la prevalencia de efectos adversos y eficacia de terapia anticoagulante como manejo de prevención de eventos tromboembólicos en los pacientes del servicio de cardiología del HTMC con diagnóstico de fibrilación auricular no valvular, quienes fueron divididos en dos grupos según prescripción médica con la nueva terapia antitrombótica con Dabigatrán, respecto a aquellos pacientes con esquema anticoagulante tradicional con Warfarina, durante el periodo comprendido durante Enero de 2014 a Enero de 2018

Justificación:

En nuestro medio tenemos una gran prevalencia de fibrilación auricular no valvular, responsable de múltiples complicaciones trombo-embólicas, principalmente ECV, además de gran mortalidad en los pacientes que la padecen, razón por lo que está indicada la terapia anticoagulante como parte de su manejo para prevención de estas complicaciones, en esta terapia se incluye a la tradicional Warfarina y a los nuevos anticoagulantes orales como el Dabigatrán.

El nuevo anticoagulante oral Dabigatrán, ha resultado tener un adecuado balance entre su eficacia y seguridad en pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolia pulmonar (TEP) pues se han presentado pocos efectos adversos y logrado reducción de morbimortalidad, razón por lo que es muy comercializado en la actualidad. La warfarina por su parte, durante su administración como tratamiento antitrombótico, ha presentado variabilidad en su concentración tanto por comedicación como por el tipo de alimentación, además de exigir un control en los niveles de INR, a diferencia de este nuevo anticoagulante, que no lo requiere.

Hoy en día se prescriben ambos fármacos, pero sabemos que no existen estudios en nuestro país que establezcan una comparación entre la eficacia y prevalencia de efectos adversos con esta nueva terapia anticoagulante con Dabigatrán frente a los efectos adversos de la tradicional con warfarina, en pacientes con FANV; por lo tanto, si el Dabigatrán ha demostrado ser eficaz y seguro en TVP y TEP, nos resultaría oportuno determinar asimismo su eficacia y seguridad en estos pacientes, frente a la warfarina.

Aplicabilidad y utilidad de los resultados del estudio:

Si se demuestra que el Dabigatran es seguro y eficaz por su menor prevalencia de efectos adversos pacientes con FANV, comparándola con la Warfarina, pudiéramos recomendar su uso en todos los pacientes con este diagnóstico, por lo tanto, la información obtenida en este estudio es de gran utilidad para fomentar su uso como tratamiento idóneo preventivo de eventos trombo-embólicos propios de la FANV en nuestra población.

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la prevalencia de efectos adversos de la nueva terapia antitrombótica con Dabigatran frente a la tradicional con Warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular en el HTMC, durante el período de enero 2014 – enero 2018”

Objetivos específicos

- Identificar los factores de riesgo para el desarrollo de fibrilación auricular no valvular.
- Conocer las complicaciones trombo-embólicas de esta patología.
- Valorar el riesgo trombótico y hemorrágico en ambos grupos de pacientes.
- Establecer la eficacia de la terapia antitrombótica del Dabigatran frente a la Warfarina en ambos grupos de pacientes.

Hipótesis

El Dabigatrán, inhibidor directo de la trombina, es eficaz como tratamiento farmacológico anticoagulante dentro de la prevención de las complicaciones trombo-embolicas propias de FA no valvular, y seguro pues presenta baja prevalencia de efectos adversos comparada a la terapia anticoagulante tradicional con Warfarina, antagonista de la vitamina k.

$$H_0: U_1 = U_2$$

$$H_1: U_1 < U_2$$

CAPITULO I

FIBRILACIÓN AURICULAR

La fibrilación auricular (FA), es un trastorno de la conducción cardíaca, de localización supra-ventricular, producida por múltiples descargas eléctricas simultáneas por presencia de focos ectópicos. En los últimos años se ha podido evidenciar que estos focos se ubican principalmente a nivel de las venas pulmonares.¹ Está caracterizada dentro del trazado electrocardiográfico, por la ausencia de onda P sinusal, esta es reemplazada por ondas fibrilatorias, estas varían en amplitud, tiempo de duración y que se asocia en general con intervalos RR irregulares.² Además también se evidencia la presencia del segmento QRS irregular, y una frecuencia cardíaca auricular variable entre 350 a 500 latidos en un minuto.³

En condiciones normales la contracción auricular se realiza de manera sincrónica por el automatismo del nódulo sinusal, permitiendo el vaciado de sangre hacia los ventrículos; por lo tanto, en esta patología la transmisión eléctrica ectópica e irregular favorece la estasis sanguínea en las cavidades auriculares al aumentar la turbulencia del flujo sanguíneo, permitiendo la formación de trombos sobre todo a nivel de la orejuela izquierda por lo que frecuentemente está asociada a fenómenos o eventos embólicos de origen cardíaco, principalmente ECV.¹ Estudios analíticos de la cohorte de Framingham han establecido que personas con FA tienen un riesgo de presentar un accidente cerebrovascular 4,8 veces más que un paciente sin esta última.⁴

Epidemiología e impacto para los pacientes

La incidencia de FA, como sucede con la prevalencia, aumenta con la edad y con la presencia de diversas enfermedades cardiovasculares.⁵ Afecta al 2% de la población general y está previsto un incremento en los próximos años.⁶ Se presenta en un 5% de la población mayor de 65 años y alrededor de un 13% de los mayores de 80 años.⁷ Dentro de la práctica clínica se reportan casos de FA incluso en menores de 60 años, hecho que podemos corroborar

en esta investigación. En los estudios europeos, la prevalencia en la población general se estima entre el 0,2 y el 2%, y en poblaciones mayores de 50 años se ha estimado entre el 1,5 y el 5,5%.^{5, 7} En Ecuador, en el Proyecto Atahualpa, se evaluó la prevalencia de FA, estudio diseñado para reducir el aumento de la carga de enfermedades cardiovasculares no transmisibles y trastornos neurológicos en el Ecuador rural. La población de estudio pertenece a la etnia amerindia. El estudio mostró una baja prevalencia de FA en Amerindios que viven en el Ecuador rural, atribuido a la dieta y a factores genéticos.⁷

Algunos autores mencionan que la incidencia de FA ha demostrado un aumento según el aumento la edad tanto en mujeres como en hombres, llegando a ser de 30.4 por 1,000 años-persona en mujeres y de 32.9 por 1,000 persona-años en hombres por edad 85-89 años, Ko et al, 2016.⁸

Además de acuerdo con la Organización Mundial la Salud, en Ecuador las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte, y según datos recogidos por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos de Ecuador, INEC, en el año 2014 se reportaron un total de 4.430 muertes por enfermedades isquémicas del corazón, mientras que, por insuficiencia cardíaca, los fallecimientos llegaron a 1.316. Las arritmias cardíacas sumaron un total de 168 muertes.⁹ En 2015 en Ecuador hubo un estimado de 80,537 personas con AF, alrededor de 0.5% de la población y 191 muertes debido a AF en Ecuador. **Grafico 1.** El promedio de edad de un individuo con AF fue 69.5 años.¹⁰

Grupo de edad	Prevalencia (hombres)	Prevalencia (mujeres)	Prevalencia (personas)	Muertes (hombres)	Muertes (mujeres)	Muertes (personas)
40-49	3,782 (10%)	3,875 (9%)	7,656 (10%)	1 (2%)	1 (2%)	2 (2%)
50-59	4,842 (13%)	5,062 (12%)	9,903 (12%)	4 (10%)	7 (12%)	11 (11%)
60-69	9,524 (25%)	10,249 (24%)	19,773 (25%)	15 (33%)	17 (31%)	32 (31%)
70-79	11,096 (30%)	12,761 (30%)	23,856 (28%)	17 (38%)	20 (36%)	38 (37%)
80+	8,293 (22%)	11,054 (26%)	19,347 (24%)	8 (17%)	10 (18%)	18 (18%)
Total	37,537	43,000	80,537	46	57	103

Grafico 1: muestra la prevalencia de FA durante el año 2015. **Fuente:** Deloitte Access Economics basado en OMS Cubillos et al (2014), Observatorio Nacional de Salud (2014), Naciones Unidas (2015a y 2014b).

Factores de riesgo para desarrollo de FA

Múltiples factores de riesgo están asociados con el desarrollo de esta arritmia supra ventricular. Está ligada a una edad avanzada en donde dentro del grupo de personas mayores de 65 años se encuentra la mayor prevalencia de factores de riesgo conocidos para FA. El avance de la edad, es el factor riesgo más importante, lo que lleva a una duplicación de la incidencia de FA con cada 10 años de aumento en edad. (Ko et al, 2016).^{5, 11} Además los estudios Framingham y Atria, entre otros, concluyen con el hecho de que en personas de edad avanzada se producen cambios estructurales en las aurículas, incrementando la morbimortalidad en esos pacientes. Este factor fue predominantemente encontrado en la población en estudio.¹¹

Se relaciona también con la interacción de diversos factores de riesgo cardiovascular, los cuales a su vez van de la mano con el estilo de vida de los pacientes. Uno de estos es la obesidad, se ha determinado que aquellos pacientes obesos tienen mayor disfunción diastólica del VI, se produce un aumento de la actividad simpática y liberación de mediadores de inflamatorios, a su vez, estos individuos presentan mayor infiltración de tejido adiposo en las aurículas, que el resto de la población. Dublin et al., encontraron que aproximadamente el 31 al 61% de los pacientes que desarrollaron FA presentaron obesidad y sobrepeso.¹²

Un estudio prospectivo y metaanálisis elaborado por Larsson et al, estableció la relación entre alcoholismo y el riesgo de FA, esta no difirió en el sexo (p para la interacción $\frac{1}{4}$ 0,74), todos los análisis se realizaron para hombres y mujeres. Bebedores de menos de 1 bebida por semana, consumo de 15 a 21 bebidas por semana y $>$ 21 bebidas por semana se asociaron con un 14% y 39% estadísticamente significativo, respectivamente, mayor riesgo de FA.³⁵

Tenemos además comorbilidades cardíacas, que aumentan la mortalidad en estos pacientes, estas son la hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus II (DMII) e insuficiencia cardíaca (IC). La HTA al ser un proceso crónico favorece al remodelado estructural y por ende, a la FA recurrente y al ser muy frecuente, se convierte en la enfermedad cardiovascular que más comúnmente se observa en pacientes con FA, mayormente notable en

pacientes de 60 años de edad en adelante, en individuos de ambos géneros; constituye uno de los factores de riesgo de mayor importancia para la aparición de enfermedades del corazón, por lo que su control se considera entre las medidas fundamentales para evitarlas. ^{13, 6, 1}

Con respecto a la DM, varios estudios observacionales han sugerido que también representa un factor de riesgo para el desarrollo de FA. En Ecuador se llevó a cabo un estudio en una pequeña población mestiza, en donde se concluyó que el control inadecuado de la DM2 determinado por niveles de HbA1C mayores a 7% es factor de riesgo independiente para el desarrollo de FA en pacientes con DM tipo 2 mayores de 65 años de edad. ^{12, 13}

Una comorbilidad de gran importancia la representa la insuficiencia cardíaca (IC), según New York Heart Association (NYHA) clase II-IV, se encuentra en el 30% de los pacientes con FA, esta patología en ciertos casos puede presentarse antes de que el paciente padezca de FA y, una vez que el paciente la desarrolla, la IC tiende a exacerbar el cuadro, entidad de mal pronóstico para los pacientes. En otros casos, la fibrilación auricular favorece al desarrollo de una insuficiencia cardíaca, por consecuencia de un remodelado cardíaco estructural y sobrecarga de volumen con afectación de la función del ventrículo izquierdo, relacionada con la frecuencia cardíaca, por lo que se manifiesta que se pueden causar y exacerbar la una de la otra. ¹⁴

Clasificación de la fibrilación auricular

La FA es una entidad con distintos patrones de presentación y formas clínicas. Los patrones son muy variados, van desde un episodio corto y poco frecuente hasta uno de mayor duración y gran frecuencia; por tanto, la guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología distingue varios tipos de FA. ¹⁵

Según el patrón de presentación, mencionamos los siguientes tipos: episodios diagnosticados por primera vez, corresponden a la FA de primer episodio; otra forma de presentación la incluye la paroxística, la fibrilación termina antes de los 7 días, ya sea en pacientes que cardioverten espontáneamente o con empleo de fármacos. ^{15, 3} Un tercer tipo es la persistente, que, a diferencia de la anterior, cursa con episodios de más de 7

días y menos de un año; otras como la persistente de larga duración que llegan al año de duración y es aquella en la que el paciente decide o no recuperar su ritmo sinusal y, por último, la permanente en la que no se recupera el ritmo sinusal. ^{15, 2}

Cualquiera que sea el patrón de presentación, es igual el riesgo de ictus en todos los pacientes. Conociendo esta clasificación basada en su patrón de presentación podemos incluir a nuestros pacientes dentro de la clasificación de FA crónica, son pacientes con historial clínico de FA de larga data, por tanto, son aquellos que han obtenido ritmo sinusal, por ende, requieren del empleo de terapia anticoagulante como medida preventiva a complicaciones embólicas cardiogénicas. ¹⁶

Según su presentación clínica o su etiología, tenemos: FA de origen valvular, la secundaria a cardiopatía estructural y la de origen no valvular. Esta última forma parte de los criterios de inclusión para el estudio, y se define como aquella arritmia que se presenta en ausencia de algún tipo de valvulopatía, predominantemente estenosis mitral reumática moderada o grave, válvula cardíaca mecánica o bioprotésica o válvula mitral reparada. ^{17, 3, 11}

Por tanto, si tomamos en consideración los patrones de presentación y origen de la FA, se pudo incluir para el estudio a aquellos pacientes con fibrilación auricular no valvular, haciendo énfasis su manejo antitrombótico con anticoagulación oral. Por tanto, es fundamental en la práctica clínica llegar a su diagnóstico oportuno, distinguiendo un origen no valvular de uno valvular, puesto que esta último representa un riesgo mayor para eventos cardioembólicos, principalmente un ECV.

Manifestaciones clínicas de la FA:

La FA en ocasiones suele ser asintomática, es decir, no presenta sintomatología alguna, en estos casos es descubierta casualmente durante una revisión médica de rutina, sin embargo, en la mayoría de casos tiene varias manifestaciones clínicas. Dentro del estudio, los síntomas en los pacientes en orden de frecuencia son palpitaciones, disnea, cansancio, y/o intolerancia al esfuerzo, y dolor opresivo torácico. Cabe destacar que algunos de los pacientes presentaron como primera manifestación, una complicación

tromboembólica, un ECV o debutar con una insuficiencia cardíaca. Dentro de la práctica clínica, la FA constituye la causa más frecuente de embolias de origen cardíaco y el 75% de estas, causan ECV, por lo tanto, en pacientes que cursen con FA, siempre hay que valorar el riesgo tromboembólico. ¹⁸

CAPITULO II

ABORDAJE DE LA FIBRILACIÓN AURICLAR

Diagnóstico clínico

Para apoyarnos en el diagnóstico de FA no valvular, recurrimos a la ayuda de la clasificación de la European Heart Rhythm Association (EHRA), se considera para la evaluación de los síntomas relacionados con fibrilación auricular, así como también en el electrocardiograma, el cual es la base del diagnóstico objetivo, además de ausencia de antecedente de afectación valvular reumática o válvula bioprotésica. Muchos pacientes, cursan con un ECV o una exacerbación de una insuficiencia cardíaca, por ende, dentro del manejo de las mismas siempre debe incluirse la realización de un electrocardiograma en estos pacientes. Se observa dentro del trazado electrocardiográfico un registro muy particular, generalmente desorganizado y de muy alta frecuencia, esto es más de 400 latidos en un minuto, se puede apreciar ausencia de ondas p, del ritmo sinusal, reemplazadas por las denominadas ondas fibrilatorias u ondas “f”. Mediante el monitoreo del trazado electrocardiográfico continuo y ambulatorio, es decir Holter de ritmo, se pueden documentar episodios de fibrilación auricular paroxística o crónica.

Complicaciones

La fibrilación auricular al ocasionar disociación de la contracción auricular y aumentar abruptamente la frecuencia cardíaca puede precipitar o causar una insuficiencia cardíaca. Otra complicación, y la más temida, son como se mencionó en un principio el enlentecimiento de la circulación sanguínea y activación de la coagulación, por lo que tiende a formar trombos, especialmente en la orejuela, y dar lugar a embolias sistémicas. La literatura médica establece que nueve de cada diez embolias sistémicas comprometen la circulación cerebral, por consiguiente, la FA es un factor de riesgo independiente de ECV y se encuentra en el 15% de los ECV isquémicos.³⁰

Estratificación del riesgo tromboembólico y hemorrágico

Esta arritmia cardíaca sigue siendo una de las más importantes causas u origen de eventos cerebrovasculares (ECV), insuficiencia cardiaca (IC),

muerte súbita y morbilidad cardiovascular (CV) en todo el mundo. Es necesario identificar de manera oportuna los diversos factores de riesgo, porque su conocimiento es fundamental para el tratamiento óptimo de estos pacientes. Las diferentes guías de manejo de FA establecen que si esta es de origen valvular, se administran antagonistas de vitamina k (AVK).^{2, 11}

Si esta FA es no valvular, la cual es criterio de inclusión del estudio, se debe realizar la estratificación del riesgo tromboembólico, principalmente para ictus, mediante la escala CHADS2, si esta puntuación es mayor de 2 puntos se recomienda la administración de anticoagulantes orales de manera prolongada, ya sea como en nuestro estudio con antagonistas de vitamina k, como la warfarina, para alcanzar un intervalo en el INR de 2-3, o como también es el caso con los nuevos anticoagulantes orales, nuestro ejemplo el Dabigatrán, por consiguiente determinaremos que fármaco presenta mayor prevalencia de efectos adversos y cual es más seguro como manejo antitrombótico de la FANV.^{18, 11}

Escala CHA2DS2-VASC

Se valoró el riesgo tromboembólico con la escala CHA2DS2-VASC, tanto las guías de la Sociedad Europea y Española de Cardiología, establecen que esta escala es mejor para identificar a los pacientes de riesgo verdaderamente bajo, consta de una puntuación diferentes comorbilidades y factores de riesgo presentes en los pacientes. Presenta la ventaja de discriminar aquellos pacientes con puntaje de riesgo bajo, aumentando de esta manera el porcentaje de pacientes con indicación de recibir anticoagulación.

Por sus siglas en ingles CHA2DS2-VASc significa: **C**: congestive heart failure (insuficiencia cardíaca), se da la puntuación de 1 punto, **H**: hypertension, (hipertensión), 1 punto. **A**: age (edad) > 75, 2 puntos. **D**: diabetes (diabetes), 1 punto. **S**: prior stroke/transient ischemic attack (ictus previo), 2 puntos, **V**: vascular disease (IAM, placa aórtica completa o enfermedad arterial periférica), 1 punto. **A**: age 65–74 years, 1 punto. **S**: sex category (genero), si es femenino se da 1 punto. El total de puntos se obtiene de cada variable, es decir, de la suma de las comorbilidades individuales, estos nos indicarán

el riesgo cardio-embólico en cada paciente y según el riesgo se determinará tratamiento antitrombótico. ^{18, 19} **Tabla 1**

SCORE CHADS2 _ VASC	PUNTUACIÓN
<i>ACV anterior o TIA o Embolia sistémica</i>	2 pts.
<i>Edad ≥ 75 años</i>	2 pts.
<i>Insuficiencia cardíaca congestiva</i>	1 pt.
<i>Hipertensión Arterial</i>	1 pt.
<i>Diabetes Mellitus</i>	1 pt.
<i>Edad de 65- 74 años</i>	1 pt.
<i>Género Femenino</i>	1 pt.
<i>Enfermedad vascular</i>	1 pt.

Escala HAS-BLED

Del mismo modo como hemos abordado el riesgo tromboembólico, al estar estos pacientes bajo medicación anticoagulante, es necesario valorar sus riesgos de hemorragias, esto se consigue mediante el uso de la escala HASBLED. ^{18, 11} Esta escala incluye: Edad avanzada (>65 años), hipertensión arterial, falla renal o hepática, INR de difícil control, consumo de alcohol o drogas, historia de sangrado o ECV previo, con un puntaje total de 9 puntos, un resultado con ≥ 3 puntos nos indica riesgo de sangrado.

Siempre es prudente evaluar tanto el riesgo de eventos cerebro-vasculares como también el riesgo de sangrados o eventos hemorrágicos para la toma de decisión con respecto a la terapia anticoagulante, especialmente en los pacientes de edad avanzada. **Tabla 2**

SCORE HAS-BLED

Puntaje	CARACTERISTICAS CLÍNICAS
1	Hipertensión
1 o 2	Disfunción hepática o renal (1 c/u)
1	ACV
1	Sangrado
1	INR lábil
1	Edad >65 años
1 o 2	Drogas o alcohol (1 c/u)
	Máximo 9 puntos

CAPÍTULO III

MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

El manejo farmacológico de la FA, se basa en fármacos antiarrítmicos y anticoagulantes, estos últimos para prevenir los eventos tromboembólicos. Los antiarrítmicos, por su parte, tienen como objetivo controlar la respuesta ventricular, por mencionarlos tenemos fármacos de la familia de los bloqueadores beta (antiarrítmicos de clase II) y a los antagonistas de los canales del calcio (antiarrítmicos de clase IV, verapamilo y diltiazem); y, para recuperar y mantener el ritmo sinusal, antiarrítmicos de las clases I como la propafenona o flecainida, y de clase III como la amiodarona.¹⁹ Este último fármaco, se pudo observar en los historiales clínicos de los pacientes como el antiarrítmico con mayor prescripción.

Anticoagulación oral en FANV

La anticoagulación se indica en esta patología para prevención de complicaciones tromboembólicas y la mortalidad derivada de esta, por ende, pretendemos determinar la prevalencia de efectos adversos que se presenten durante el consumo de esta terapia anticoagulante, ya sea con el esquema tradicional como tenemos a la Warfarina, o con la nueva terapia anticoagulante con Dabigatrán.¹⁶

La terapia anticoagulante oral, se considera pieza clave dentro del tratamiento de la enfermedad arterial coronaria, la insuficiencia cardiaca, las valvulopatías y la fibrilación auricular (FA). En todos ellos, el control adecuado de la coagulación debe reducir sus efectos tromboembólicos.²⁰ La terapia antitrombótica con antagonistas de la vitamina K (AVK) o los nuevos anticoagulantes orales no AVK (NACO) reducen considerablemente la incidencia de ECV y la mortalidad de los pacientes con FA.¹⁵

La warfarina presenta ciertas características que hacen complejo su manejo como son un inicio de acción tardío, necesidad de constante monitoreo sobre todo controlar la razón o índice internacional normalizada (INR), por sus siglas en inglés, además de las interacciones con alimentos y uso concomitante de otros medicamentos. Estas opciones terapéuticas se usan

como prevención de las complicaciones trombo-embólicas que presentaría todo paciente con diagnóstico de fibrilación auricular, por tanto, es fundamental tanto la estratificación del riesgo trombo-embólico como el de sangrado. ^{11, 3}

Dabigatrán

El Dabigatrán es uno de los nuevos anticoagulantes orales de los últimos años, con peso molecular de 628 Daltons, lo cual ofrece una ventaja en cuanto a la absorción del fármaco frente a otros anticoagulantes de acción similar. El descubrimiento del Dabigatran se da por las investigaciones acerca de los derivados de la bencidamina y por su interés terapéutico como potentes inhibidores de serinproteasas como la trombina y tripsina. Actualmente diversas guías sobre de fibrilación auricular lo han propuesto como medicamento eficaz para prevención de tromboembolias por ser de fácil manejo en comparación con la warfarina. ¹¹

Dentro de los exámenes de laboratorio, el dabigatran prolonga principalmente el tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT) y también, aunque de forma leve, los valores de tiempo de protrombina (TP). El tiempo de trombina tradicional (TT) es una prueba extremadamente sensible para medir dabigatran. A nivel mundial la técnica más utilizada es el tiempo de trombina diluido (DTI). ³⁵

Presentación

El Dabigatrán, conocido en nuestro medio por su nombre comercial como Pradaxa, es comercializado en cápsulas duras cuya presentación varía de 75, 110 y 150mg. El profármaco DBE (Dabigatrán exilato) se encuentra recubriendo las píldoras que contienen un núcleo de ácido tartárico. Este núcleo proporciona un micro entorno ácido que facilita la absorción de DBE independientemente de las variaciones del pH gástrico.

Mecanismo de acción

Es un potente inhibidor directo de la trombina, su acción se basa en unirse al sitio activo de la trombina causando su inactivación. La trombina (factor IIa) es el factor final dentro de la cascada de coagulación, esta cataliza la

formación de fibrina a partir del fibrinógeno plasmático, responsable de la formación del trombo. Además, se trata del agonista fisiológico más potente de la activación plaquetaria. La inhibición de la trombina es dependiente de la concentración del fármaco y ésta se produce tanto en la trombina unida a fibrina como en la trombina libre. Por otra parte, la elevada selectividad del Dabigatrán por la trombina y su unión reversible con la misma le confieren un perfil seguro. ¹¹

Absorción

El profármaco Dabigatran Etxilato tiene absorción en el estómago e intestino delgado, una vez absorbido se transforma en su metabolito activo que es el Dabigatran mediante una reacción de hidrólisis catalizada por una esterasa. Esta reacción se da principalmente en el enterocito, la vena porta y en el hígado. Es un fármaco bien tolerado por la población joven (18^a a 45^a) y en población más avanzada (65^a a 87^a). La biodisponibilidad del Dabigatran es baja, se encuentra entre el 5 al 7% en individuos sanos, y el tiempo para alcanzar las concentraciones máximas en la sangre oscila entre el 0.5 a 2 horas. El consumo de alimentos junto con la administración de Dabigatrán no ha demostrado interacciones ni modificaciones en cuanto a la biodisponibilidad en magnitud, sin embargo, un estudio reveló que el consumo de alimentos altamente calóricos retrasaba el tiempo para que el fármaco alcance su concentración máxima en 1-2 horas aproximadamente en relación a la administración del fármaco en ayunas. La administración concomitante de Dabigatrán e inhibidores de la bomba de protones no demostró una reducción significativa de la absorción ni de la concentración máxima del fármaco por lo que no se consideró clínicamente relevante. La diferencia se hace notar en relación a pacientes sanos e individuos sometidos a algún proceso quirúrgico importante. En dichos pacientes sometidos a cirugías se ve alterado tanto la velocidad como el tiempo de absorción en las primeras 24 horas y la concentración máxima llega a partir de las 6 horas. Estos parámetros alterados también los podemos encontrar en situaciones dependientes de los pacientes como, por ejemplo: pacientes con cambios en la motilidad y en el pH gástrico y pacientes de avanzada edad. ^{22, 23}

Distribución

El Dabigatrán es un fármaco de acción bicompartimental, es decir, sigue una distribución de primer orden, en la que el volumen de distribución, el aclaramiento plasmático y la semivida de eliminación son independientes de la dosis administrada. En las 4 a 6 horas luego de la administración oral, la fase de disposición rápida del Dabigatran hace que disminuya su concentración plasmática más del 70% seguida de una fase de disposición lenta en la que la concentración se encuentra más mantenida. El tiempo medio es de 12 a 14 horas en personas jóvenes y de mayor edad, pero este aumenta en personas convalecientes. El Dabigatran no tiende a acumularse en el organismo y tampoco necesita ajuste de dosis por el peso corporal. Solo se evidencio un aumento de concentraciones plasmáticas máximas del 24% en pacientes con peso menor a 50 kg. ²²

Eliminación

La conversión del Dabigatran Etxilato a los metabolitos intermediarios y finalmente a metabolito activo Dabigatran es catalizada directamente por caboxilesterasas microsomales, no es metabolizado por citocromos hepáticos ni enzimas oxidorreductasas, por lo que no representan ninguna interacción con inhibidores o inductores del metabolismo hepático ni presentan ningún cambio en el perfil farmacocinético en personas con daño hepático

moderado.^{21, 21, 23}

La eliminación se produce en su mayor proporción por medio de la orina de forma inalterada en un 85%, el 6% restante se elimina por medio de la vía biliar/fecal por medio de la conjugación con ácido glucorónico. Debido a que su eliminación en mayor porcentaje lo representa la vía renal, en pacientes con función renal alterada, es decir con un aclaramiento de creatinina (clcr) <50 ml/min, su concentración plasmática puede mantenerse elevada y la velocidad de eliminación del fármaco disminuida, por lo que se recomienda en estos casos la reducción de la dosis. La utilización del fármaco se ve contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (clcr <30 ml/min). Se recomienda la monitorización de fármaco en pacientes con peso corporal >110kg y < 50 kg de peso, puesto que han evidenciado un aumento en las concentraciones plasmáticas y disminución de la velocidad de eliminación, así

como también en pacientes sometidos a cirugía y pacientes ancianos, consumidores de alcohol o tabaco. ²¹

No hay suficientes estudios que demuestren la seguridad del fármaco en niños y en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, por lo que se recomienda la no utilización del fármaco para estos grupos. ²¹

Interacciones Farmacológicas

Puesto que Dabigatrán es un fármaco que no se metaboliza a partir del sistema citocromo P450, no tiene ningún efecto con estas enzimas. Sin embargo, la exposición a Dabigatrán en sujetos sanos aumenta en un 60% en pacientes que usen fármacos de la familia de inhibidores del transportador de glucoproteína P como son: amiodarona, verapamilo, quinidina, ketoconazol, dronedarona, claritromicina y ticagrelor, y esto se debe a que este es sustrato, por lo que se recomienda reducir la dosis a 150 mg/día. ²² No se recomienda el uso concomitante del fármaco Dabigatrán junto con heparina, aspirina o cualquier agente trombolítico, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, clopidogrel, ticlopidina y antagonistas de la vitamina K o aines de larga semivida biológica por su alto riesgo de sangrado. ^{22, 24}

Warfarina

La warfarina, fármaco antagonista de la vitamina K, forma parte de anticoagulantes orales de tipo cumarínicos, es decir, derivada de la cumarina, metabolito que se encuentra de forma natural en gran variedad de plantas, especialmente en el Haba de Tonka. Tenemos 2 clases de fármacos cumarínicos: la warfarina, comercializada en nuestro medio, y el acenocumarol en países europeos. ^{25, 26}

Es ampliamente utilizado como anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular. Diferentes metaanálisis han demostrado que reduce el riesgo de eventos cerebrovasculares embólicos en un 40-80% y de la mortalidad en aproximadamente un 30%, pero también duplica el riesgo de hemorragia intracraneal y aumenta el riesgo de hemorragia extracraneal hasta en un 66%, además, resulta difícil mantener a los pacientes en el rango terapéutico (índice internacional normalizado (INR) de 2 a 3. ^{27, 11}

Mecanismo de acción y metabolismo

Este fármaco realiza su acción dentro de los hepatocitos, causando la inhibición de la enzima, complejo 1 del epóxido reductasa de V_k (vkorc1), enzima responsable de la gamma carboxilación de los ácidos glutámicos de los factores de coagulación dependientes de la vitamina k reducida. Estos factores dependientes de la vit K son: II (Protrombina), VII (Proconvertina), IX (Factor Christmas o Antihemofílico b), X (Stuart). Por lo tanto, la warfarina inhibe indirectamente la cascada de coagulación a través de su inhibición de la reductasa, lo que concluye en anticoagulación. ^{28, 26, 25}

También inactiva a las proteínas anticoagulantes C y S, la proteína C es una glucoproteína ubicada en la superficie endotelial, dependiente de vitamina K, es activada por la trombina, ejerce sus efectos inhibitorios en la coagulación al inactivar a los factores V y VIII, los cuales a su vez son cofactores en la activación de los factores II y X. ²⁴ La variabilidad en la dosis de este coagulante depende de factores genéticos hasta en un 45 %, su acción se ve influenciada por 2 polimorfismos, el primero de todos, son polimorfismos en un gen que codifica una subunidad de la vitamina K epóxido reductasa, VKORC1, y los otros son polimorfismos en el citocromo P450 (CYP) responsable del metabolismo de la warfarina, en este caso el CYP2C9, por lo tanto estos polimorfismos ocasionan un aumento en la sensibilidad a la warfarina y aumentan por ende el riesgo de sangrado. ²⁸

Formación de vitamina k

La vitamina K, una vez absorbida en de ejercer sus acciones dentro de la activación de dichos factores, pasa previamente por una serie de reacciones, en primera instancia esta vitamina pasa por un proceso de oxidación, momento en que pasa a llamarse vitamina K epóxido, su forma inactiva; secundariamente sobre este sustrato actúa la enzima vitamina k epóxido reductasa, dando como producto la vitamina k reducida, la cual interviene en el proceso de carboxilación, a nivel de los microsomas hepáticos. La Warfarina inhibe precisamente a esta enzima, el epóxido reductasa de la vitamina K, interrumpiendo de esta manera su función, con la consiguiente inactivación de los factores que dependen de esta vitamina. ²⁸

Vida media

La warfarina alcanza la concentración plasmática máxima entre 1-9 horas de su ingesta, siempre y cuando no existe consumo de sustancias que causen variabilidad de su concentración, como se mencionará más adelante. Su vida media oscila entre 31 a 48 horas; aunque su efecto anticoagulante no se obtiene hasta las 48-120 horas. ²⁹

Valoración de parámetros clínicos durante administración de warfarina:

INR

Durante la administración de este anticoagulante oral cumarínico, se debe monitorizar el tiempo de protrombina. La prueba para determinar el efecto de la warfarina en la coagulación es el tiempo de protrombina, expresado en INR, que significa *Índice Estandarizado a nivel mundial* por sus siglas en inglés, International Normalized Ratio, el cual mide la actividad de los factores ya mencionados. Algunos autores establecen que se debe monitorizar el tiempo de protrombina antes de iniciar el tratamiento, cada 24 horas hasta determinar la dosis de mantenimiento. Luego una a dos veces por semana durante 3 a 4 semanas; finalmente cada 4 semanas mientras dure el tratamiento.²⁵

El rango normal del PT varía entre 12 y 15 segundos y el del INR entre 0,8 y 1,2. Por lo tanto, durante la administración este medicamento, es obligatorio mantener un INR en rango terapéutico, su rango óptimo oscila entre 2,0 y 3,0. Además personas sin ninguna terapia anticoagulante manejan un INR en 1.0 y, por último, pacientes con válvula protésica mitral o aórtica el rango es de

2.5 a 3.5. Es necesario hacer controles de laboratorio para determinar si el INR se encuentra en rango terapéutico. Con un INR <1,7 el riesgo tromboembólico aumenta de forma significativa con un INR >4 el riesgo hemorrágico, este último representaría que el paciente presente sangrados

durante su uso, siendo diversas las manifestaciones clínicas: equimosis, sangrado gingival, hemoptisis, hematuria, epistaxis, hematuria, etc. ^{24, 18}

Precauciones e interacciones

Se debe aconsejar a los pacientes que las acciones de la Warfarina se ven afectadas por factores como edad, género, alimentación, comedición ya que alteran la semivida de la misma, estas variables fueron seleccionadas en el estudio. Lo que respecta al tipo de alimentación, **TABLA 3**, se debe advertir del consumo de diversos alimentos con alto contenido de vitamina K, estos son: hígado, toronja, aguacate, mango, pescado, y de alimentos que contienen hojas verdes, como brócoli, té verde, lechuga, espinaca, perejil, habas, nabo, ya que contienen filoquinona, conocida también como vitamina K1 o fitomenadiona, esta filoquinona es un aceptor de electrones durante la fotosíntesis, formando parte de la cadena de transporte electrónico. ²⁵

POTENCIACIÓN DEL EFECTO	INHIBICIÓN DEL EFECTO
Acetaminofén	Alimentos ricos en vit K (vegetales verdes)
Ácido nalidíxico	Carbamacepina
Alcohol	Colestriramida
Amiodarona	Dicloxacilina
ASA	Rifampicina
Ciprofloxacina	Ciclosporina
Eritromicina	Griseoflúvina
Esteroides	Barbitúricos
Omeprazol	

Tabla 3: muestra las sustancias que interfieren en el metabolismo de la Warfarina. **Fuente:** Castelhanos, R. Ferrer, I. Segura, L. Ojeda, M. Alfonso, M. Resistencia y sensibilidad a la warfarina. Revista Archivo Médico de Camagüey. 2014; 18 (2)

Muchos de estos pacientes presentan diversas comorbilidades y por ende medicación, que al igual que la dieta, modifica la acción del anticoagulante, sea por aumento o disminución de su acción. Con lo que respecta al aumento de su acción, se incluye la disminución de su metabolismo por antagonismo

de las enzimas *CYP2C9*, desplazamiento de su unión a las proteínas plasmáticas y disminución de la síntesis o absorción a nivel intestinal de esta vitamina. La disminución por otro lado, se da por aumento enzimático de su metabolismo, aumento en la síntesis de factores de la coagulación. Todos estos factores impiden un correcto estado anticoagulación por lo que se requiere de la máxima colaboración del paciente. Entre los fármacos capaces de inhibir el efecto de los anticoagulantes se destaca la colestiramina, que disminuye la absorción, los barbitúricos, alcohol, haloperidol, griseofulvina, y el meprobamato que aumentan la biotransformación del isómero S de la warfarina, otros interfieren aumentando la síntesis de factores de coagulación, como los contraceptivos orales y los corticoesteroides. La alta variabilidad en todos estos factores que interferir con la warfarina, hace de este fármaco uno de los más difíciles en su manejo ^{27, 28, 29}

Efectos adversos

Finalmente, también tenemos efectos adversos que se presentan con la administración de este fármaco. Como se mencionó, estos pacientes al estar anticoagulados presentan riesgo de padecer algún tipo de sangrado durante el tiempo de uso, es por esta razón que siempre se debe valorar este riesgo, lo que se consigue con la ya conocida escala HASBLED. En esta investigación se pudo evidenciar diferentes tipos de sangrado, de la mano con lo que se menciona en la literatura, estos son sangrados menores como: hemorragia subconjuntival, epistaxis, gingivorragia, equimosis, metrorragia, esta última en caso de mujeres. En otros casos algunas son más severas y suponen causas de ingreso a emergencias hospitalarias, como son: hemoptisis, hematemesis, melenas, por tanto, siempre se debe tener un control adecuado de INR, TP, TTP, para poder así prevenir o reducir la presencia estos efectos adversos. ²⁹

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Estudio descriptivo, retrospectivo, y analítico.

POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Universo: Todos los pacientes con diagnóstico fibrilación auricular con terapia anticoagulante, que de acuerdo a los registros del hospital totalizan 500 pacientes procedentes del servicio de cardiología del HTMC.

Muestra: Pacientes adultos con fibrilación auricular de tipo no valvular en terapia anticoagulante con Dabigatrán y Warfarina procedentes del servicio de cardiología del HTMC del IESS de la ciudad de Guayaquil.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

Pacientes con diagnóstico de FA crónica no valvular

Pacientes con CHAD₂VASC₂ mayor o igual a 2

Pacientes con HAS-BLED mayor o igual a 3

Pacientes con más de 6 meses de tratamiento continuo con Dabigatrán o con Warfarina.

Criterios de exclusión:

Pacientes embarazadas o en período de lactancia.

Pacientes con enfermedad renal crónica

Pacientes con hepatopatía crónica

Cálculo del tamaño de la muestra:

Muestra: 209 pacientes

103 pacientes en terapia anticoagulante con Dabigatran

106 pacientes en terapia anticoagulante con Warfarina

Método de muestreo:

No aleatorio

Método de recogida de datos:

Previo envío de solicitud al departamento de docencia del HTMC, se logró obtener el listado de pacientes con diagnóstico de FA no valvular. Posteriormente se realizó una revisión exhaustiva en el programa AS400 de las evoluciones de las historias clínicas de cada paciente en estudio desde el año 2014 al 2018. Una vez obtenido el universo de paciente, se seleccionó la muestra por medio de criterios de inclusión y exclusión.

Se dividieron en dos grupos a los pacientes, uno con la terapia estándar para fibrilación auricular con Warfarina y otro con el inhibidor directo de la trombina, Dabigatrán. Se contemplaron diversas variables en función a los efectos adversos, en cada grupo, como: ECV hemorrágicos, sangrados mayores y menores, con el fin de cumplir con el objetivo de determinar la prevalencia de efectos adversos y eficacia de la terapia anticoagulante con dabigatran frente a la warfarina como terapia de anticoagulación preventiva a eventos tromboembólicos en los pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Variables:

NOMBRE VARIABLES	DEFINICIÓN DE LA VARIABLE	VALOR FINAL	INDICADOR
EDAD	AÑOS DE VIDA DEL PACIENTE TRANSCURRIDO DESDE SU NACIMIENTO A LA FECHA ACTUAL	<50 50-59 60-69 70-79 80-89 >90	Historia clínica del paciente
SEXO	GENERO DE IDENTIFICACION A UN PACIENTE COMO FEMENINO O MASCULINO	Femenino Masculino	Historia clínica del paciente

IMC	INDICE OBTENIDO AL DIVIDIR EL PESO DE UN PACIENTE [KG]/ ESTATURA [M2])	<30 ≥30	Historia clínica del paciente
	HTA: CIFRAS TENSIONALES >140 MG SISTÓLICA, 90 DIASTÓLICA.	Si	NO Historia clínica del paciente
FACTORES DE RIESGO	DM: ENFERMEDAD METABÓLICA CARACTERIZADA POR ALTERACIÓN EN EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA POR CONSECUENCIA DE DISMINUCIÓN DE LA SECRECIÓN DE INSULINA O RESISTENCIA EN LOS TEJIDOS A LA MISMA.	Si	NO Historia clínica del paciente
	IC: ENFERMEDAD CARDIACA ESTRUCTURAL O FUNCIONAL CARACTERIZADA POR DISMINUCIÓN DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO QUE CONLLEVA A ALTERACIÓN HEMODINAMICA CON DISMINUCIÓN DE PRECARGA Y POSCARGA. IAM: LESIÓN CARDÍACA QUE AFECTA A UN SEGMENTO DEL MIOCARDIO POR REDUCCIÓN DE FLUJO SANGUÍNEO SECUNDARIO A TROMBO O PLACA DE ATEROMA	Si	NO Historia clínica del paciente
	OBESIDAD: ALTERACIÓN METABÓLICA QUE CURSA CON ÍNDICE DE MASA CORPORAL > DE 30	Si	No
	ALCOHOLISMO: HÁBITO DE CONSUMIR O INGERIR BEBIDAS ALCOHÓLICAS EN EXCESO TABAQUISMO: HÁBITO DE FUMAR UNO O VARIOS CIGARRILLOS DURANTE UN DÍA.	Si	NO
COMPLICACIONES TROMBÓTICAS DE LA FANV	ECV ISQUÉMICO: AFECTACIÓN NEUROLÓGICA CENTRAL QUE CURSA CON LIMITACIÓN DE FLUJO SANGUÍNEO A UNA DETERMINADA ZONA DEL CEREBRO POR EMBOLIA O TROMBOSIS, EVIDENCIABLE POR CLÍNICA DE DÉFICIT MOTOR CORROBORADO POR ESTUDIO DE IMAGEN.	Si	NO Historia clínica del paciente

COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE	ECV HEMORRÁGICO: PROCESO HEMORRÁGICO QUE ABARCA EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL POR ROTURA DE VENAS O ARTERIAS UBICADAS EN LA PERIFERIA CEREBRAL, A NIVEL SUBARACNOIDEO O INTRAPARENQUIMATOSO, QUE CURSA CON DÉFICIT MOTOR MÁS ESTUDIO IMAGEN QUE LO CORROBORE	SI	NO	Historia clínica del paciente
	MAYORES: HEMORRAGIA NO NEUROLÓGICA QUE CAUSA ALTERACIÓN HEMODINÁMICA	SI	NO	Historia clínica del paciente
	SANGRADOS MENORES: HEMORRAGIA NO NEUROLÓGICA QUE NO CURSA CON ALTERACIÓN HEMODINÁMICA	SI	NO	Historia clínica del paciente
PARÁMETROS DE LABORATORIO	INR: ÍNDICE RABDOMIZADO INTERNACIÓN	RANGO <2 RANGO 2-3 RANGO > 3		Historia clínica del paciente
VALORACION DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO	ESCALA CHAD2VASC:	0: NO RIESGO 1: RIESGO BAJO ≥2: RIESGO MODERADO-LTO		Historia clínica del paciente
VALORACION DE RIESGO HEMORRAGICO	ESCALA HAS BLED:	1: RIESGO BAJO 2: RIESGO INTERMEDIO ≥ 3 RIESGO alto		Historia clínica del paciente

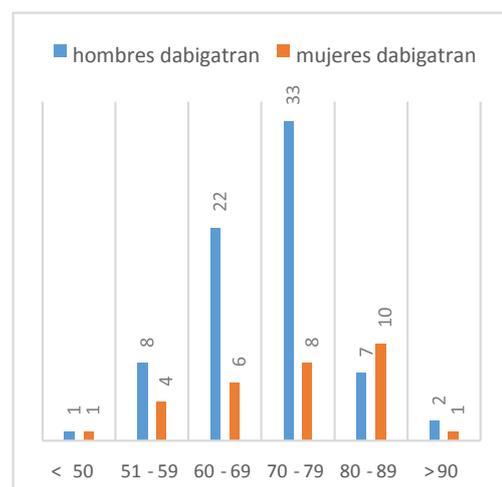
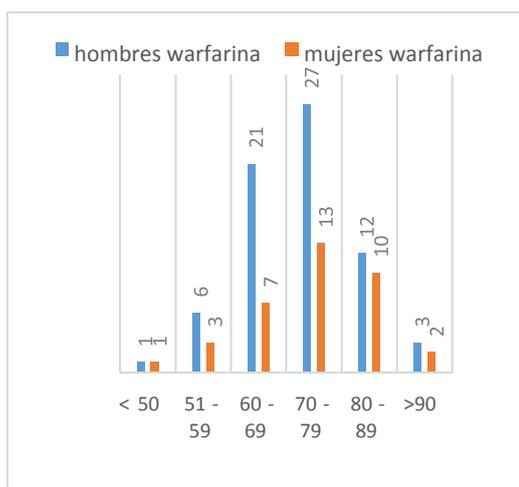
Entrada y gestión informática de datos

La información se registró en varias hojas de Microsoft Excel, en donde se organizaron las diferentes variables seleccionadas con base en los criterios de exclusión e inclusión. Los datos obtenidos fueron de las historias clínicas de estos pacientes, tomando además datos de estudios paraclínicos y otros procedimientos realizados en el servicio de cardiología del hospital Teodoro Maldonado Carbo.

RESULTADOS:

El universo estaba constituido por 500 pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular en terapia anticoagulante desde enero de 2014 a enero de 2018 procedentes del servicio de cardiología del HTMC. Un total de 291 pacientes, fueron excluidos por contar con antecedentes de fibrilación auricular de origen valvular, insuficiencia renal crónica, hepatopatía, fallecimiento antes del año 2014, y terapia anticoagulante distinta a Warfarina o Dabigatran.

Como muestra se registró un total de 209 pacientes, estos se dividieron en dos grupos. Un grupo recibió terapia anticoagulante tradicional con warfarina y el otro grupo la nueva terapia anticoagulante Dabigatrán. El grupo que recibió warfarina, estaba formado por 106 pacientes, de los cuales 74 son hombres y 33 mujeres. La edad promedio fue de 72 años. El grupo con Dabigatrán por 103 pacientes, de los cuales 75 son hombres y 28 son mujeres. La edad promedio fue de 71,5 años.



En nuestro estudio evidenciamos que los pacientes presentaron diferentes comorbilidades que favorecen al desarrollo de fibrilación auricular no valvular, de los 106 pacientes con Warfarina, 16 tenían como hábito fumar, 7 para alcoholismo y 24 presentaron obesidad según su índice de masa corporal. Además, 98 pacientes tenían antecedentes de hipertensión arterial, 34 eran

diabéticos, 38 habían padecido de ictus isquémico con secuelas leves, 73 tenían insuficiencia cardiaca de distintas clases funcionales de acuerdo a la New York Heart Association y finalmente, 23 habían padecido un IAM.

A su vez, de los 103 pacientes con Dabigatrán, 26 tenían el hábito de fumar, 16 para alcoholismo, 33 obesidad, HTA 97 pacientes, 36 eran diabéticos, 25 presentaron ictus isquémico en algún momento, 45 tenían insuficiencia cardiaca, y finalmente, 17 tuvieron infartos agudos de miocardio.

Se pudo evidenciar que para los grupos de warfarina y dabigatrán, la comorbilidad más frecuente es HTA, $n=92,45\%$ y $n=94,17\%$, respectivamente, seguida de insuficiencia cardiaca,

La fibrilación auricular es una patología trombogénica, se valoró el riesgo trombo-embólico en cada paciente mediante la escala CHAD₂VASC dando una media de puntuación para pacientes con warfarina de 4,11 con una desviación estándar de 1,50 y para los de dabigatrán una media de 2,49 y desviación estándar de 1,48. De los pacientes en terapia con warfarina 105 obtuvieron un resultado ≥ 2 , es decir el 99% presentaron riesgo tromboembólico moderado-alto. En cuanto al grupo con Dabigatrán, 95 pacientes presentaron este riesgo, lo que incluye al 92,23% de este grupo.

Del mismo modo, se valoró el riesgo hemorrágico por medio de la escala HAS BLED, dando una media de 2,82 y una desviación estándar de 0,90. Para Dabigatran una media de 2,84 y desviación estándar de 1,21. Del grupo de warfarina, 7 pacientes obtuvieron puntuación de 1 punto, que equivale a riesgo intermedio, y 99 pacientes una puntuación de 2, que equivale a riesgo alto. Para los pacientes con dabigatrán, 13 presentaron riesgo intermedio, y 90 pacientes riesgo alto.

VARIABLES VALORADAS	WARFARINA n=106	DABIGATRAN n=103	TOTAL n=209	
Edad:				
51-59	9 (8,49%)	12 (11,65%)	21	
60-69	28 (26,41%)	28 (27,18%)	56	
70-79	40 (37,73%)	41 (39,80%)	81	
80-89	22 (20,75%)	17 (16,50%)	39	
Genero:				
Hombres	74 (69,81%)	75 (72,82%)	149 (71,29%)	
Mujeres	32 (30,18%)	28 (27,18%)	60 (28,70%)	
No se encontró significancia estadística en ambos grupos de pacientes para género y edad.				
Hábito de fumar	16 (15,09%)	26 (25,24%)	42 (20,09%)	
			P valor:	0,06
Alcoholismo	7(6,60%)	16 (15,53%)	23 (11,00%)	
			P valor:	0,0002
Obesidad	24 (22,64%)	33 (32,03%)	57 (27,27%)	
			P valor:	0,12
HTA	98 (92,45%)	97 (94,17%)	195 (93,30%)	

			P valor:	0,6
Diabetes	34 (32,07%)	36 (34,95%)	70 (33,49%)	
			P valor:	0,6
Ictus previo	38 (35,84%)	25 (24,27%)	63 (30,14%)	
			P valor:	0,06
Insuficiencia cardiaca	73 (68,86%)	45 (43,68%)	118 (56,45%)	
			P valor:	0,0002
IAM	23 (21,69%)	17 (16,50%)	40 (19,13%)	
			P valor:	0,3
CHADSVASC:				
≥2 riesgo moderado-alto	105 (99%)	95 (92,23%)	P valor:	0,01
HAS BLED:				
2 riesgo intermedio	7	13	P valor: P valor:	0,13
≥3 riesgo alto	99	90	P valor:	0,13
Efectos adversos:				

Sangrados mayores	38 (35,85%)	6 (5,82%)	44 (21,05%)	
			P valor:	0,002
Sangrados menores				
	28 (26,41%)	7 (6,79%)	35 (16,74%)	
			P valor:	0,0003
ECV hemorrágicos				
	4 (3,77%)	0 (0%)	4 (1,91%)	
			P valor:	0,05
Nuevos ECV isquémicos	16 (15,09%)	1 (0,97%)	17 (8,13%)	
			P valor	0,0001

Los pacientes presentaron las mismas comorbilidades, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes grupos de edad y género, tampoco para hábito de fumar p:0.06, obesidad p:0.12, HTA p:0.6, DM p: 0.6, ictus previo p: 0.06, IAM p: 0.3. Al contrario, si se evidenció una diferencia estadísticamente significativa para alcoholismo p: 0,0002, a favor del grupo de Dabigatrán; y, para insuficiencia cardiaca 0, 0002, esto nos indicaría mayor presencia de insuficiencia cardiaca a favor del grupo con Warfarina. El score CHADSVASC nos arrojó un p valor de 0,01, estadísticamente significativo. Con lo cual podemos evidenciar que para el grupo de warfarina existe mayor riesgo tromboembólico.

El score HAS BLED nos arrojó un valor p: 0,13, esto resulta ser no estadísticamente significativo, es decir, ambos grupos tuvieron el mismo riesgo hemorrágico. Pero a pesar de este riesgo similar, se evidenció que los sangrados mayores presentaron un valor p: 0,002, los sangrados menores valor p: 0,0003 y ECV hemorrágicos valor p: 0,05, que resultaron ser estadísticamente significativos, a favor del grupo con warfarina.

FARMACO	SANGRADOS MENORES		
	SI	NO	TOTAL
DABIGATRAN	8	95	103
WARFARINA	28	78	106
TOTAL	36	173	209

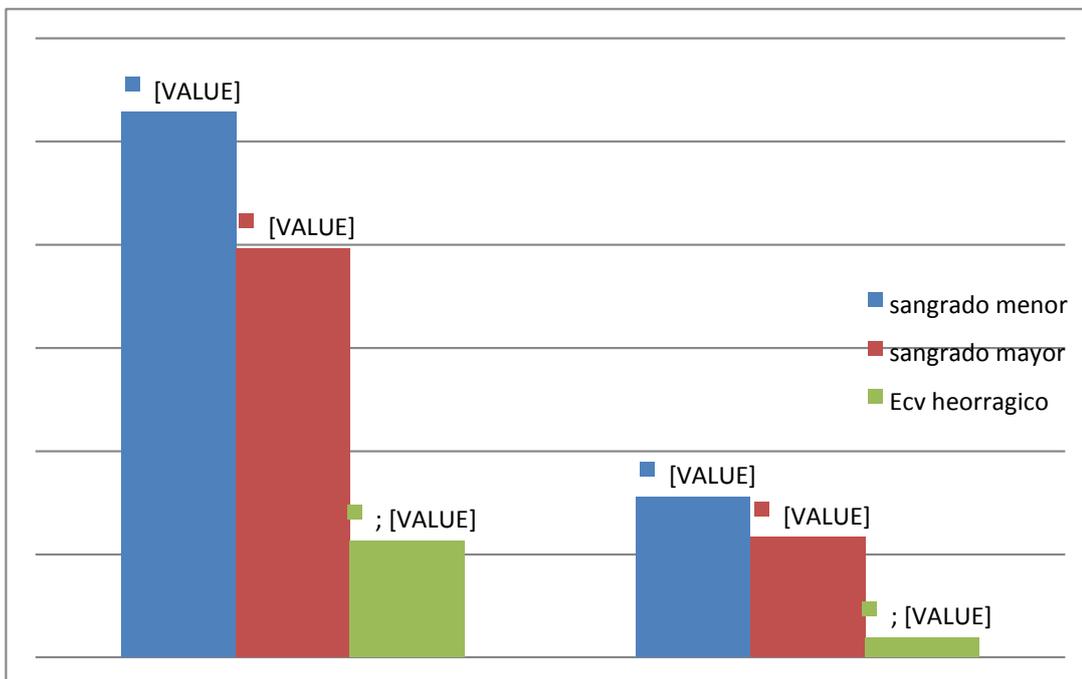
P valor: 0.000,3 significativo

FARMACO	SAN GRADOS MAYORES		
	SI	NO	TOTAL
DABIGATRAN	6	97	103
WARFARINA	21	85	106
TOTAL	27	182	209

P valor: 0,002 significativo

FARMACO	ECV hemorrágicos		
	SI	NO	TOTAL
DABIGATRAN	1	102	103
WARFARINA	6	100	106
TOTAL	7	202	209

P valor: 0,05 significativo



En cuanto a nuevos ECV isquémicos, se registró un p valor de 0,0001 estadísticamente significativo para el grupo con warfarina. Esto se puede deber a que los pacientes de este grupo presentaron mayor riesgo tromboembólico según escala de CHASDVASC.

A continuación, debido a que evidenciamos que los pacientes que usaron warfarina tuvieron un riesgo elevado de trombosis estadísticamente significativo, a pesar de estar anticoagulados, revisamos los niveles del INR de este grupo, encontrando que, de los 106 pacientes, 49 que corresponde al 46,3 % tenían niveles subóptimos de anticoagulación, lo que se detalla en la siguiente tabla:

INR	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
<2	49	46,3%
2-3	24	22,6%
>3	33	31,1%
TOTAL	106	100%

En el caso del dabigatrán no se realiza medición de INR puesto que este fármaco no modifica estos valores, solo se podría valorar si se toman en cuenta datos de laboratorio como el tiempo de trombina diluido, y este no fue valorado en ningún paciente con Dabigatrán.

ANEXOS

HIPOTESIS DE CHI CUADRADO

Una prueba que nos permite determinar la dependencia de las 2 variables que son el fármaco y la ocurrencia del sangrado, aplicamos la hipótesis de chi cuadrado que se utiliza para probar la relación existente entre dos variables cualitativas.

H_0 : X_1 y X_2 son independientes, donde X_1 es la variable fármaco y X_2 la variable sangrado, no existe relación entre ambas variables.

H_1 : X_1 y X_2 son dependientes o las variables tienen relación.

El sangrado depende del tipo de fármaco, está relacionado con el tipo de fármaco que utilizado en la terapia anticoagulante.

α : 0.05 (margen de error)

X ₁ : FARMACOS	X ₂ : SANGRADOS		
	SI	NO	TOTAL
WARFARINA	45	61	106
DABIGATRAN	14	89	103
TOTAL	59	150	209

EJERCICIOS:

- 1) $(59 \times 106) / 209 = 29,92$
- 2) $(59 \times 103) / 209 = 29,08$
- 3) $(150 \times 106) / 209 = 76,08$
- 4) $(150 \times 103) / 209 = 73,92$

A.- TABLA DE FRECUENCIAS ESPERADAS O TEÓRICAS

X ₁ : FARMACOS	X ₂ : SANGRADOS		
	SI	NO	TOTAL
WARFARINA	29,92	76,08	106
DABIGATRAN	29,08	73,92	103
TOTAL	59	150	209

B.- CALCULAR EL GRADO DE LIBERTAD: (#FILAS-1) (#COLUMNAS-1)

$$(2-1) (2-1) = 1 \times 1 = 1$$

C.- CALCULAR X² CRITICA: Para calcular el valor de X² critica se utiliza la tabla de distribución de chi cuadrado y se utiliza el valor que esta entre el nivel de significancia: 0,05 y el grado de libertad: 1.

X² crítica es igual a 3,84

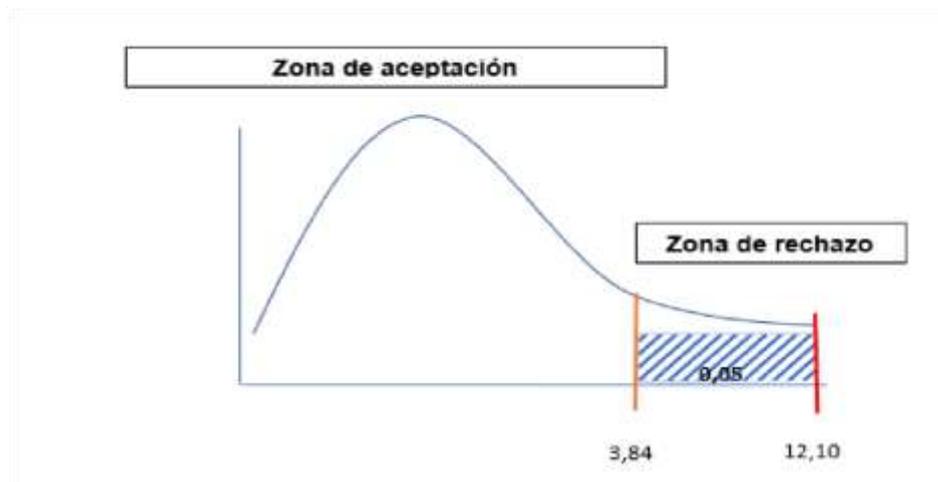
D.- CALCULAR X² DE PRUEBA= \sum (frecuencia observada – frecuencia esperada)² / frecuencia esperada

$$X^2 \text{ DE PRUEBA} = (45 - 29,92)^2 / 29,92 + (14 - 29,08)^2 / 29,08 + (61 - 76,08)^2 / 76,08 + (89 - 73,92)^2 / 73,92$$

$$X^2 \text{ DE PRUEBA} = 7,60 + 1,037 + 0,3964 + 3,076$$

$$X^2 \text{ DE PRUEBA} = 12,1094$$

E.- EXPRESAMOS MEDIANTE EL GRÁFICO EL VALOR DE NUESTRA X^2 DE PRUEBA Y EL VALOR DE X^2 CRÍTICA.



Análisis:

Dado que X^2 prueba= 12,10 es mayor que X^2 crítica= 3,84; cae en la zona de rechazo, se descarta la hipótesis nula y se hace válida la hipótesis alternativa H_1 : X_1 y X_2 son dependientes o tienen relación. Concluyo de esta manera que el tipo de fármaco influye en la aparición de eventos hemorrágicos.

PRUEBA DE HIPOTESIS DE DIFERENCIAS DE MEDIAS POBLACIONALES

DABIGATRAN

$n_1 = 103$

WARFARINA

$n_2 = 106$

- Para medir la eficacia del dabigatrán frente a la Warfarina, en cuanto a reducción de efectos adversos, recurrimos a los valores de la puntuación HAS BLED, en ambos grupos de pacientes, para ello realizamos la prueba de hipótesis de diferencia de las medias poblacionales. Se tomó una muestra de tamaño de 103 pacientes a los que se les administró Dabigatrán y una muestra de tamaño de 106 pacientes a los que se les administró warfarina
- Se planteó la hipótesis nula y la hipótesis alterna, como se muestra a continuación:

H₀: El Dabigatrán es igual de eficaz que la warfarina como terapias anticoagulantes, dado que ambos medicamentos presentan igual riesgo hemorrágico en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

H₁: El Dabigatrán es más eficaz que la warfarina, pues produce un menor riesgo de hemorragias en los pacientes con fibrilación auricular no valvular que los que son medicados con warfarina.

c) Se tomaron nivel de significancia $\alpha = 0.05$ (5%)

d) Datos muestrales:

HAS BLED Dabigatrán	HAS BLED Warfarina
X₁ = 2,22	X₂ = 2,88
S₁ = 0,87	S₂ = 0,79

\bar{X} = Promedio del indicador en la muestra
S = desviación estándar del indicador INR en la muestra

e) Desarrollo de ejercicio:

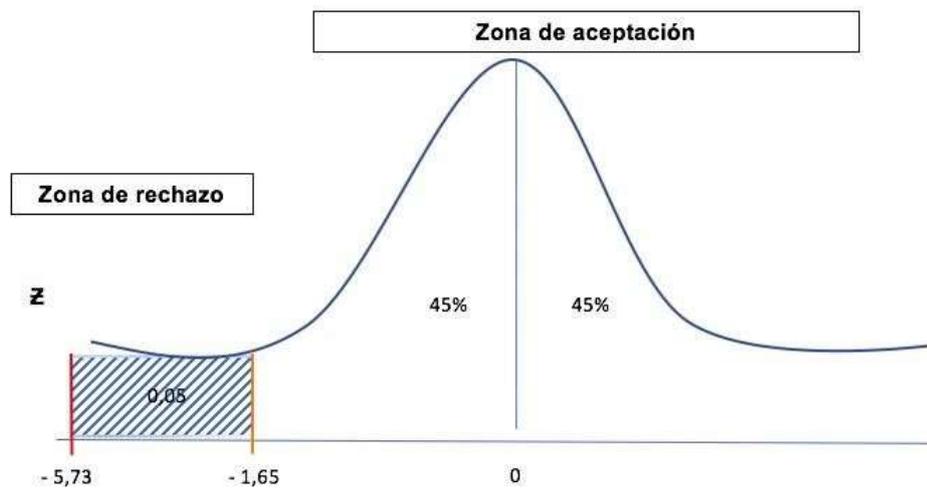
H₀: $U_1 = U_2$ las medias poblaciones del indicador son iguales

H₁: $U_1 < U_2$ = las medidas poblacionales del indicador del fármaco dabigatrán es menor a las medidas poblacionales del indicador warfarina.

$$\sqrt{\frac{(0,87)^2}{103} + \frac{(0,79)^2}{106}} = \sqrt{\frac{0,7569}{103} + \frac{0,6241}{106}} =$$

$$\sqrt{0,00734854 + 0,005887} = \sqrt{0,01323554} = 0,115045$$

$$Z_p: \frac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) - (U_1 - U_2)}{0,115045} = \frac{(-0,66) - 0}{0,115045} = \frac{-0,66}{0,115045} = -5,73 \quad (\text{Indicador Z})$$



f) Análisis:

Se rechaza H_0 ; se acepta la hipótesis alternativa $H_1: U_1 < U_2$ y se concluye que el fármaco dabigatrán es más eficaz que el fármaco anticoagulante warfarina puesto que el fármaco dabigatrán produce menor riesgo de hemorragias en la terapia anticoagulante que el fármaco Warfarina

CONCLUSIÓN

Nuestro estudio fue realizado a partir de 209 pacientes, seleccionados bajo criterios de inclusión, divididos en dos grupos, 106 pacientes medicados con warfarina y 103 pacientes medicados con dabigatrán, en el cual se determinó que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las variables demográficas, a excepción de las variables alcoholismo, ICC. También demostramos que fueron estadísticamente representativos la puntuación CHADS2VASC. El score HAS-BLED a su vez no demostró ser estadísticamente significativa para ambos grupos, sin embargo, si demostraron ser significativas para las variables de sangrado mayor, menor y ECV hemorrágicos. Se logra concluir que:

- Los pacientes medicados con warfarina tienen mayor prevalencia de eventos tromboembólicos a diferencia de los medicados con dabigatrán, pese a que estos tuvieron mayor riesgo trombótico debido a la alta puntuación en el score Chads2vasc y el nivel de anticoagulación subóptimas.
- La prevalencia de sangrados (ECV hemorrágicos, sangrados mayores, sangrados menores) fue mayor en los pacientes tratados con warfarina a comparación de los medicados con dabigatrán.

DISCUSION

La terapia anticoagulante oral tiene gran importancia en enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca, y las valvulopatías, así como también en la fibrilación auricular (FA), patología de interés en nuestro estudio. Esta última es la arritmia cardíaca más frecuente a nivel mundial, su incidencia avanza conforme lo hace la edad y se relaciona con un alto riesgo trombo-embólico, como resultado del flujo sanguíneo turbulento y la estasis sanguínea que favorece la formación de trombos, teniendo como manifestación clínica importante el ECV isquémico de origen cardíaco. Su manejo como se mencionó previamente, se basa en medidas antiarrítmicas que conlleven a recuperar el ritmo sinusal y a medidas anticoagulantes que prevengan estos eventos embólicos, por lo tanto, con lo que respecta a esta última medida, el manejo anticoagulante debe mostrar un adecuado balance entre el riesgo trombo-embólico y el hemorrágico en estos pacientes.

Se pudo evidenciar que ambos grupos eran homogéneos, salvo por la variable alcoholismo que resultó ser estadísticamente significativa a favor del grupo de Dabigatrán; así también, la presencia de insuficiencia cardíaca a favor del grupo de warfarina y para la puntuación chads2vasc se determinó una diferencia estadísticamente significativa para el mismo grupo, por lo que, estos pacientes tenían *per se* mayor riesgo tromboembólico, sumado a los niveles de anticoagulación subóptimos que se pusieron de manifiesto durante el estudio.

Claramente se demostró que los pacientes que recibieron warfarina, en nuestro estudio, tuvieron mayor proporción de eventos tromboembólicos en relación al grupo dabigatrán, resultados similares a los obtenidos en el estudio RE-LY, el cual comparó los efectos de la Warfarina, frente a dabigatrán. El objetivo principal de eficacia de dicho estudio era evitar el ictus, siendo este isquémico o hemorrágico, además de embolia periférica, mientras que el objetivo principal de seguridad fue evitar el sangrado mayor.³³ Este estudio se basó en calcular el beneficio de estas terapias frente a eventos de sangrado mayor y mortalidad. Este concluyó que una dosis de Dabigatrán de 110 mg/12 h se asocia a tasas de ictus y embolia sistémica parecidas a las de la Warfarina, sin embargo, el dabigatran causa menor

presencia de sangrados mayores; al contrario, una dosis de 150 mg/12 h de Dabigatrán mostró ser más eficaz para la prevención de ictus y tromboembolias sistémicas que la warfarina, con similar tasa de sangrado mayor. Cabe recalcar que en nuestro estudio a pesar de que el grupo de warfarina se asoció con mayor riesgo trombótico, el hecho de que los pacientes ya estuvieran predispuestos a estos eventos por cumplir con una puntuación chads2vasc alta y hayan recibido dosis subóptimas de anticoagulación con warfarina, mas el poco apego al tratamiento, constituyeron sesgos importantes como para desestimar la utilidad de la warfarina en este tipo de pacientes.

En nuestro estudio, la presencia de eventos hemorrágicos (ECV Hemorrágico, sangrados mayores y sangrados menores) fue mayor en el grupo warfarina a comparación con el grupo dabigatrán, a diferencia del estudio de RE-LY donde las complicaciones hemorrágicas fueron similares para ambos grupos. Cabe mencionar, que los pacientes en el estudio RE-LY recibieron dosis entre 110 a 150 mg vo c/12h a diferencia de nuestro estudio en el cual los pacientes solo recibieron la dosis de 150 mg vo c/12h, siendo esta la dosis más alta y por lo tanto con mayor asociación a riesgo de sangrado.

REFERENCIAS

1. Peñaherrera, C., Tettamanti, D. Causalidad de fibrilación auricular en pacientes adultos atendidos en el hospital Luis Vernaza de Guayaquil, período 2011-2013. *Rev. Med FCM-UCSG*, 2014; 18 (3): 153-15
2. *Concenso de Fibrilacion Auricular. Sociedad Argentina de Cardiología*. 2015; 1 (83)
3. Pellman, J. 1 Sheikh, F. *Atrial Fibrillation: Mechanisms, Therapeutics, and Future Directions. Compr Physiol*. 2015; 5(2): 649–665
4. Triana, J. Castaneda, C. Parada, L. Otálora-Esteban, M.N Rosselli, D. Costo-efectividad de dabigatrán comparado con warfarina para el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular no valvular. *Rev Colomb Cardiol*. 2016;23(2):82-86
5. Gómez-Doblas, J. López-Garrido, M. Esteve-Ruiz, I. BarónEsquivias, B. *Epidemiología de la fibrilación auricular. Rev Esp Cardiol Supl*. 2016; 16 (A):2-7
6. Pérez-Villacastín, J. Pérez, N. Moreno, J. *Epidemiología de la fibrilación auricular en España en los últimos 20 años. Revista Española de Cardiología*. 2013; 66(7): 561–565
7. Del Brutto, O.H., Costa, A.F., Cano, J.A. et al.. *Low prevalence of atrial fibrillation in Amerindians: a population-based study in frequent fish consumers living in rural coastal Ecuador (The Atahualpa Project)*. *Aging Clin Exp Res* (2018) 30: 539
8. Ko, D., Rahman, F., Schnabel, R. B., Vin, X., Benjamin, E. J., Christophersen, i. E. *Atrial fibrillation in women: Epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. Nature reviews. Cardiology*, 2016; 13(6): 321–332.
9. Galán, D. *Efecto de las enfermedades cardíacas en la economía nacional. Diario El Tiempo*. (2017). Recuperado de <http://www.eltiempo.com.ec/noticias/novedades/23/409500/efecto-delas-enfermedades-cardiacas-en-la-economia-nacional>

10. *Deloitte Access Economics. La carga económica de las condiciones cardíacas en Ecuador. Novartis Ecuador S.A. 2016: 33-35*
11. *Veiga, F. Malfeito, M. Barros, S. Magarinos, M. La anticoagulación oral en el anciano con fibrilación auricular no valvular. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2015;50(3):134–142*
12. *Gudino, AF., Gomezjurado A, Buitrón, R. Prevalencia de la fibrilación auricular en población mestiza ecuatoriana con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlada. Cardiacore, 2016; 51(1):25–29*
13. *De la Rosa JM, Acosta Silva M. Posibles factores de riesgo cardiovasculares en pacientes con hipertensión arterial en tres barrios de Esmeraldas, Ecuador. AMC 2017; 21(3)*
14. *Tortajada, G. Reyes-Caorsi, W. Varela, G. Fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca. Rev. Urug. Cardiol, 2017; 32 (3): 2-5*
15. *Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. Rev esp cardiol.; 2016; 70(1):43.e1-e8*
16. *Forero-Gómez JE, Moreno JM, Agudelo CA, Rodríguez-Arias EA, Sánchez-Moscoso PA. Fibrilación auricular: enfoque para el médico no cardiólogo. Iatreia. 2017; 30(4):404-422*
17. *Myung Lee et al. Gender-related Differences in Management of Nonvalvular Atrial Fibrillation in an Asian Population. Korean Circ J. 2018 Jun;48(6):519-528*
18. *Escobar, C. et al, Green Book: Diagnóstico y tratamiento médico. Palpitaciones. Marbán. 2015; (1): 263-270*
19. *Loaiza, A. Beneficios de la utilización conjunta del score CHA2DS2VASc y volumen indexado de aurícula izquierda en la determinación del riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular en la unidad de cardiología del Hospital Metropolitano de Quito desde enero de 2011 hasta el 31 de enero de 2014. [Tesis doctoral]. Quito: Sitio web de la biblioteca PUCE, Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2014.*

20. Martínez-Rubio A, Guillaumet E, Casanovas N, Orús y Guillamón L. Evidencias clínicas del estudio RE-LY en la prevención de ictus y tromboembolias por fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2012; 12(B):25-30
21. Ross M, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and Postmarketing Reports of Bleeding. *NEJM.* 2013; 368:14
22. Vargas AG, Ramírez AN, Medina ME. Nuevos anticoagulantes: Dabigatrán, rivaroxabán y apixabán. *Gaceta Médica de México.* 2012;148:257-64
23. Fernández-Armenta J. Brugada J. Farmacología de dabigatrán y su manejo clínico. *RevEspCardiolSupl.* 2012;12(B):18-24
24. Chaves Brenes L. Nuevos Anticoagulantes en Cardiología. *Rev. Costarr. Cardiol.* 2014; 16(1):17-22
25. López, E. Warfarina y sus interacciones con medicamentos de atención primaria. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica.* 2014; LXXI (612): 745 - 752
26. Castelhanos, R. Ferrer, I. Segura, L. Ojeda, M. Alfonso, M. Resistencia y sensibilidad a la warfarina. *Revista Archivo Médico de Camagüey.* 2014; 18 (2)
27. Graham DJ, Reichman M, Wernecke M, Zhang R, et al. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Patients Treated with Dabigatran or Warfarin for Non-Valvular Atrial Fibrillation. *American Heart Association.* 2014; 1-30
28. Monie, D. DeLoughery, E. Pathogenesis of thrombosis: cellular and pharmacogenetic contributions. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017; 7(3):S291-S298
29. Díaz-Rodríguez, A. García, L. Herrero, S. López, L. Matía, A. Sánchez, D et al. *Guía clínica de consenso de anticoagulación oral en castilla y león.* Bayern; 2014: 38-40

30. Corbalán, R. *Fibrilación auricular no valvular y anticoagulación* Rev. Urug. Cardiol. 2015; 30 (3): 4-6
31. Castaño-Guerra, R. Franco-Vergara, B. Baca-López, F. AvilésValverde, J. González-Aceves, E. González-Hermosillo, G. *Et al. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular.* Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2012; 50 (2): 213-231
32. Isa, R. *Prevención de Complicaciones Cardioembólicas en la Fibrilación.* Rev Chil Cardiol 2012; 31: 226 - 231
33. Martínez-Rubio, A. Guillaumet, E. Casanovas, N. Orús F. Guillamón. *L Evidencias clínicas del estudio RE-LY en la prevención de ictus y tromboembolia por fibrilación auricular.* Rev Esp Cardiol Supl. 2012;12(B):25-30



DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **DÍAZ CABEZAS, ANDRÉ JOSÉ**, con C.C: #0925350886 autor/a del trabajo de titulación: ***“PREVALENCIA DE EFECTOS ADVERSOS Y EFICACIA DE LA TERAPIA ANTITROMBÓTICA CON DABIGATRAN FRENTE A WARFARINA EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR EN EL HTMC DURANTE EL PERÍODO ENERO 2014 - ENERO 2018”*** previo a la obtención del título de **MÉDICO** en la *Universidad Católica de Santiago de Guayaquil*.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 4 de **septiembre** de **2018**

f. _____

Nombre: **DÍAZ CABEZAS, ANDRÉ JOSÉ**

C.C: **0925350886**

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **ROSADO VARGAS, LUIS ARMANDO** con C.C: #1207847680 autor/a del trabajo de titulación: ***“PREVALENCIA DE EFECTOS ADVERSOS Y EFICACIA DE LA TERAPIA ANTITROMBÓTICA CON DABIGATRAN FRENTE A WARFARINA EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR EN EL HTMC DURANTE EL PERÍODO ENERO 2014 - ENERO 2018”*** previo a la obtención del título de **MÉDICO** en la *Universidad Católica de Santiago de Guayaquil*.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 4 de **septiembre** de **2018**

f. _____

Nombre: **ROSADO VARGAS, LUIS ARMANDO**

C.C:1207847680



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TÍTULO Y SUBTÍTULO:	<i>Prevalencia de efectos adversos y eficacia de la terapia antitrombótica con dabigatran frente a Warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular en el HTMC durante el periodo enero 2014 - enero 2018</i>		
AUTOR(ES)	DÍAZ CABEZAS, ANDRÉ JOSÉ ROSADO VARGAS, LUIS ARMANDO		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	ALTAMIRANO VERGARA, GABRIELA		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS		
CARRERA:	CARRERA DE MEDICINA		
TÍTULO OBTENIDO:	MÉDICO		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	Cuatro de septiembre de 2018	No. DE PÁGINAS:	69 páginas
ÁREAS TEMÁTICAS:	Medicina Interna, Enfermedades, Epidemiología		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Fibrilación Auricular, Dabigatrán, Warfarina, Anticoagulación Oral, Tromboembolismo, Hemorragias.		

Resumen: Introducción: La fibrilación auricular (FA), es la arritmia cardíaca más frecuente, afectando aproximadamente al 2% de la población general y su prevalencia va aumentando conforme avanza la edad y la presencia de factores de riesgo; además puede estar asociada a diferentes comorbilidades como: HTA, DM, IC, IAM, entre otras. Como principal complicación se encuentran los ECV isquémicos cardiogénicos. El manejo incluye terapia antiarrítmica para regular la frecuencia del nodo sinusal y anticoagulante como prevención de eventos tromboembólicos; sin embargo, la complicación más frecuente de la anticoagulación es la aparición de eventos hemorrágicos. **Materiales y métodos:** El universo estaba formado por 500 pacientes del con diagnóstico de fibrilación auricular. El instrumento de recolección de datos fue por medio del sistema AS400 del IESS, en el cual recolectamos la información a partir de las historias clínicas de los pacientes y almacenada en Microsoft Excel. Se obtuvo una muestra, según los criterios de inclusión, dando un total de 209 pacientes, divididos en dos grupos, el primero de 106 pacientes medicados con warfarina y el segundo de 103 pacientes que fueron medicados con dabigatrán. **Resultados:** Se obtuvo los resultados de la valoración del riesgo trombo-embólico y hemorrágico, a partir de las escalas CHADS2VASC y HAS BLED, respectivamente. Los pacientes presentaron las mismas comorbilidades, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes grupos de edad y género, tampoco para tabaco p: 0.06, obesidad p: 0.12, HTA p: 0.6, DM p: 0.6, ictus previo p: 0.06, IAM p: 0.3. Al contrario, si existió una diferencia estadísticamente significativa para alcoholismo p: 0,0002, probablemente existe mayor exposición a este factor de riesgo cardiovascular en uno de los grupos; y, para insuficiencia cardíaca 0, 0002, estos nos indicaría mayor presencia de insuficiencia cardíaca en uno de los grupos. El score CHADSVASC nos arrojó un p valor de 0,01, estadísticamente significativo. Podemos interpretarlo de tal manera que un grupo, en este caso los medicados con warfarina, tienen mayor riesgo trombogénico debido a que el mayor porcentaje de pacientes manejan rangos infraterapéuticos de INR. El score HAS BLED nos dio un valor p: 0,13, esto resulta ser no estadísticamente significativo, es decir, ambos grupos homogéneos tuvieron el mismo riesgo hemorrágico. La efectividad de la warfarina, se valoró en función de los valores del INR, donde la mayor parte de estos pacientes se encontraba el INR en rango infraterapéutico y supraterapéutico, lo cual se pudo deber al mal manejo anticoagulante o al no seguimiento de la prescripción médica. En ningún paciente con dabigatrán se valoró el INR debido a que este medicamento no prolonga los tiempos de coagulación, este se mide según el tiempo de trombina diluido, y no se valoró en estos pacientes. En cuanto a los sangrados mayores valor p: 0,002, sangrados menores valor p: 0,0003 y ECV hemorrágicos valor p: 0,05 resultaron ser estadísticamente significativos. **Conclusión:** Se concluyó que ambos grupos presentaban la misma probabilidad de presentar eventos hemorrágicos por medio del score HAS BLED, sin embargo, los valores p estadísticamente significativos para los diferentes tipos de sangrados demuestran que hay una mayor prevalencia de sangrado en un grupo que en otro. En nuestro estudio se determinó que los pacientes medicados con warfarina presentaron mayor prevalencia de sangrados durante los 4 años del estudio a diferencia del grupo de pacientes medicados con dabigatrán.

Abstract:

Introduction: The universe consisted of 500 patients with a diagnosis of atrial fibrillation. The data collection instrument was through the AS400 system of the IESS, in which we collected the information from the patient's medical records and stored in Microsoft Excel. A sample was obtained, according to the inclusion criteria, giving a total of 209 patients, divided into two groups, the first of 106 patients medicated with warfarin and the second of 103 patients who were medicated with dabigatran. **Results:** The result of the thromboembolic and hemorrhagic risks assessments were obtained, from the scales CHADS2VASC and HAS BLED, respectively. The patients presented the same comorbidities, there was no statistically significant difference between the different age and



gender groups, neither for tobacco p: 0.06, obesity p: 0.12, AH p: 0.6, DM p: 0.6, previous stroke p: 0.06, HA p: 0.3. On the contrary, there was a statistically significant difference for alcoholism p: 0.0002, there is probably greater exposure to this cardiovascular risk factor in one of the groups; and, for heart failure 0, 0002, these would indicate a greater presence of heart failure in one of the groups. The CHADSVASC score gave us a p value of 0.01, statistically significant. We can interpret that one group, those medicated with warfarin, have a higher thrombogenic risk because the greater percentage of patients manage infratherapeutic ranges of INR. The HAS BLED score gave us a p-value of 0.13, not statistically significant, both groups had the same hemorrhagic risk. The effectiveness of warfarin was assessed based on the INR values, where most of these patients were in the INR in infra-therapeutic and supra-therapeutic range, which could be due to poor anticoagulant management or not following the medical prescription. In none of the patients with dabigatran the INR was assessed because this medication does not prolong the coagulation times, this is measured according to the time of diluted thrombin, which was not assessed in these patients. Regarding the major bleeding p value: 0.002, lower bleeding p value: 0.0003 and hemorrhagic ECV p value: 0.05 were found to be statistically significant. **Conclusion:** It was concluded that both groups presented the same probability of presenting hemorrhagic events by means of the HAS BLED score, however, p statistically significant values for the different types of bleeding show that there is a higher prevalence of bleeding in one group than in another. In our study it was determined that patients medicated with warfarin had a higher prevalence of bleeding during the 4 years of the study, unlike the group of patients medicated with dabigatran.

ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: +593-981035283 +593-987742365	E-mail: andrejo16@hotmail.com Luisarmandorosado93@outlook.es
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::	Nombre: VAZQUEZ CEDEÑO, DIEGO	
	Teléfono: +593-982742221	
	E-mail: diego.cedeño@cu.ucsg.edu.ec	
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA		
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):		
Nº. DE CLASIFICACIÓN:		
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):		