



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**  
**Universidad del Perú. Decana de América**

Dirección General de Estudios de Posgrado  
Facultad de Medicina  
Unidad de Posgrado

**Tratamiento anticoagulante en pacientes con  
fibrilación auricular de etiología no valvular y  
enfermedad renal en pacientes hospitalizados en  
Hospital Nacional Dos De Mayo - Lima 2020 - 2022**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

Para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en  
Cardiología

**AUTOR**

Tiffany Bertha LIZARRAGA FLORES

**ASESOR**

Dr. Jesús Mario CARRIÓN CHAMBILLA

Lima - Perú

2023



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## Referencia bibliográfica

---

Lizarraga, T. Tratamiento anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular de etiología no valvular y enfermedad renal en pacientes hospitalizados en Hospital Nacional Dos De Mayo - Lima 2020 - 2022 [Proyecto de Investigación de Segunda Especialidad]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2023.

---

## Metadatos complementarios

<b>Datos de autor</b>	
Nombres y apellidos	TIFFANY BERTHA LIZARRAGA FLORES
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	71597263
URL de ORCID	<a href="https://orcid.org/0000-0003-0310-879X">https://orcid.org/0000-0003-0310-879X</a>
<b>Datos de asesor</b>	
Nombres y apellidos	JESUS MARIO CARRION CHAMBILLA
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	09610565
URL de ORCID	<a href="https://orcid.org/0000-0001-7215-6192">https://orcid.org/0000-0001-7215-6192</a>
<b>Datos del jurado</b>	
<b>Presidente del jurado</b>	
Nombres y apellidos	Rosalía Ofelia Fernández Coronado
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	06749019
<b>Miembro del jurado 1</b>	
Nombres y apellidos	Adriel Raul Olortegui Yzu
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07221265
<b>Datos de investigación</b>	
Línea de investigación	Tratamiento de las enfermedades cardiovasculares

Grupo de investigación	Individual
Agencia de financiamiento	No
Ubicación geográfica de la investigación	Parque "Historia de la Medicina Peruana", S/N, Av. Miguel Grau 13, Lima
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2020-2022
URL de disciplinas OCDE	Sistema cardiaco, Sistema cardiovascular <a href="https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.04">https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.04</a>



Universidad Nacional Mayor de San Marcos  
Universidad del Perú. Decana de América



Facultad de Medicina  
Vicedecanato de Investigación y Posgrado

PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIZACION EN MEDICINA HUMANA

**INFORME DE CALIFICACIÓN**

**MÉDICO: LIZARRAGA FLORES TIFFANY BERTHA**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:**

*TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR DE ETIOLOGIA NO VALVULAR Y ENFERMEDAD RENAL EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO LIMA 2020-2022.*

**AÑO DE INGRESO:** 2020

**ESPECIALIDAD:** *CARDIOLOGIA*

**SEDE:** *HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO*

*Lima, 17 de noviembre de 2023*

**Dr. JESÚS MARIO CARRIÓN CHAMBILLA**

*Coordinador del Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana*

*El comité de la especialidad de CARDIOLOGÍA*

*Ha examinado el Proyecto de Investigación de la referencia, el cual ha sido:*

**SUSTENTADO Y APROBADO**

**OBSERVADO**

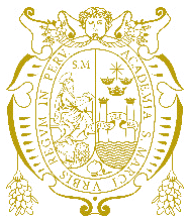
**OBSERVACIONES:**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**NOTA:**

**Dra. ROSALIA FERNÁNDEZ CORONADO**  
COMITÉ DE LA ESPECIALIDAD DE  
CARDIOLOGIA

*C.c. UPG  
Comité de Especialidad  
Interesado*



**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**Universidad del Perú. Decana de América**

**FACULTAD DE MEDICINA**

Vicedecanato de Investigación y Posgrado



## **CERTIFICADO DE SIMILITUD**

Yo JESUS MARIO CARRION CHAMBILLA en mi condición de asesor según consta Dictamen N° 001979 – 2023-UPG-VDIP-FM/UNMSM de aprobación del proyecto de investigación, cuyo título es TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR DE ETIOLOGIA NO VALVULAR Y ENFERMEDAD RENAL EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO LIMA 2020-2022 presentado por el médico TIFFANY BERTHA LIZARRAGA FLORES para optar el título de segunda especialidad Profesional en CARDIOLOGIA

CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud del Proyecto de investigación. Según la revisión, análisis y evaluación mediante el software de similitud textual, el documento evaluado cuenta con el porcentaje de **12%** de similitud, nivel PERMITIDO para continuar con los trámites correspondientes y para su publicación en el repositorio institucional.

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención título de la especialidad correspondiente.

Firma del Asesor \_\_\_\_\_

DNI: 09610565

Nombres y apellidos del asesor:

Jesus Mario Carrion Chambilla



## **I CAPITULO I:**

### **DATOS GENERALES**

#### 1.1 Título

Tratamiento Anticoagulante En Pacientes Con Fibrilación Auricular De Etiología No Valvular Y Enfermedad Renal En Pacientes Hospitalizados En Hospital Nacional Dos De Mayo -Lima 2020 -2022

#### 1.2 Área de Investigación

Ciencias Clínicas

#### 1.3 Autor responsable del proyecto

Tiffany Bertha Lizarraga Flores

#### 1.4 Asesor

Jesús Mario Carrión Chambilla

#### 1.5 Institución

Hospital Nacional Dos de Mayo – Lima

#### 1.6 Entidades o Personas con las que se coordinará el proyecto

Entidad: Hospital Nacional Dos de Mayo – Lima

#### 1.8 Clave del Proyecto

Anticoagulación, enfermedad renal crónica. Fibrilación auricular.

## **II CAPITULO II:**

### **PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO**

#### 2.1 Planteamiento del Problema

##### 2.1.1 Descripción del Problema

La fibrilación auricular es la arritmia cardíaca más frecuente; por ejemplo, afecta (hasta 2010) a alrededor de 2,2 millones de personas en los Estados Unidos. Se ha estimado que entre 6 y 12 millones de personas en todo el mundo sufrirán esta afección en los Estados Unidos para el año 2050 y 17,9 millones de personas en Europa para 2060. (1). La fibrilación auricular comparte asociaciones epidemiológicas con otras afecciones,



como la enfermedad de las válvulas cardíacas, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y la obesidad. La prevalencia de fibrilación auricular es muy baja entre los jóvenes (<1% en < 40 años) pero aumenta a medida que lo hace la edad, alcanzando entre el 10% y el 17% en > 80 años. Con el progresivo envejecimiento mundial del total de la población, se espera una epidemia de fibrilación auricular en los próximos años. (2)

La enfermedad renal crónica es un trastorno en el cual hay un progresivo descenso de la función renal que puede estar asociado a cambios estructurales, lo que aumenta la disfunción cardiovascular. La data del sistema de salud menciona que alrededor del 10% de la población mundial está afectada, y hay un aumento del 29,3% en su prevalencia global desde 1990 (3). En afroamericanos y caucásicos con enfermedad renal crónica, hay un aumento en la prevalencia de fibrilación auricular. La prevalencia incrementa a medida que avanza la ERC y siendo aun mayor en estadios IV y V. La incidencia de fibrilación auricular es mayor según la severidad de la disfunción renal(4). Los datos estimaron la prevalencia de FA en los primeros dos años en los estadios uno y dos de la enfermedad renal crónica en un 12,2 %, y un 14,4 % en los estadios tres a cinco, un 13,4 % para el estadio desconocido, en comparación con un 7,5 % en pacientes del grupo control de sanos. Los casos de FA aumentan a medida que lo hace la progresión de la disfunción renal. Se ha hallado que la relación es de ambos lados ante la disfunción renal crónica y la fibrilación auricular. La insuficiencia renal predispone al inicio y mantenimiento de la fibrilación auricular, mientras que la fibrilación auricular inmanejable acelera el deterioro de la función renal

En el Perú, existe el REPERFA el denominado registro peruano de fibrilación auricular (5), como el primer registro nacional para conocer algunas de las características de los pacientes con diagnóstico de FA no valvular en el Perú y principalmente obtener datos sobre el tratamiento anticoagulante

para la prevención de los eventos TE y que además tenga una representación nacional. La gran parte de pacientes (83%) son originarios de Lima y de la región del Callao. En dicho registro, se estimó que el 74.9 % son pacientes con comorbilidades a predominio la hipertensión arterial (HTA), en cuanto a edad el 58.1% superan los 75 años, el diagnóstico de falla cardíaca compensada se hizo en el 23.9%, la edad media de entre los 65 hasta los 74 años fue representada por el 22.3%, antecedente de evento neurológico embólico isquémico previo en un 20.4 %, concomitantemente presentaban Diabetes Mellitus un 16 % y hasta el 15.8% tenían antecedente previo de una enfermedad cardiovascular. En cuanto al valor de la creatinina en sangre, se reportó en la población estudiada valores entre 0.234 y 2.62 mg/dl, siendo 1.046 mg/dl el promedio general. Se evaluó la dosis en el uso de los nuevos anticoagulantes en nuestro medio, en base a las guías internacionales publicadas y en relación a los datos, y se objetivó que dentro de las prescripciones hechas la gran proporción tiene el adecuado ajuste: Dabigatrán: 65 a 80%, Rivaroxabán entre 65 a 86% respecto a la tasa de filtración glomerular.

Tanto la disfunción renal y la fibrilación auricular de etiología no valvular presentan similitud en cuanto a asociación con diversos factores de riesgo cardiovascular, lo cual implica la alta prevalencia de ambas en un mismo paciente (6). La enfermedad renal debido a sus características patogénicas, muestra una mayor alteración del proceso hemostático primario y con ello aumenta el riesgo de sangrado del paciente, todo ello debido a la disfunción plaquetaria que presentan y las alteraciones del proceso de interacción plaqueta y subendotelio, pero además, presentan una incidencia aumentada de eventos tromboticos el cual tiene muchas causas patogénicas subyacentes así como: factores de coagulación aumentados; proteínas relacionadas al proceso de fibrinólisis disminuidas y daño endotelial (7).

Además, se considera que los pacientes que necesitan

anticoagulación oral directa (ACOD) para la prevención de la trombosis presentan una tasa de efectos adversos mayor relacionados con la disfunción renal (8), considerando además que no existen pautas clínicas definitivas derivadas de ensayos controlados aleatorios para contribuir a la adecuada decisión clínico terapéutica, y los hallazgos de los estudios observacionales son contradictorios (9) Según todo ello, aún es compleja la adecuada pauta de anticoagulación en el contexto de FA ,teniendo en consideración a los nuevos anticoagulantes orales, los cuales tienen diferentes mecanismos de excreción renal.

En el Hospital Dos de Mayo, no se ha llevado a cabo un estudio que relaciones ambas enfermedades y evalúe la eficacia de la anticoagulación. La prevalencia en nuestro hospital de fibrilación auricular es alta y dado el contexto socioeconómico, nuestros pacientes no suelen estar en la capacidad de adquirir un NOAC, y la anticoagulación en el paciente renal se realiza principalmente con warfarina. Ante este contexto el siguiente estudio buscará evaluar la eficacia y la seguridad de la anticoagulación en nuestra población de pacientes.

### 2.1.2 Antecedentes del Problema

Los nuevos anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K (NACO) han sido aprobados para su uso desde el 2010, estos brindan tanto mayor seguridad así como eficacia, además muestran mejores conveniencias para la prevención de los accidentes cerebrovasculares embólicos en pacientes que presentan fibrilación auricular. Su metabolismo de excreción es renal en diferentes grados, por lo cual se debe tener en consideración para el uso y la dosis en pacientes con disfunción renal (10). Lo habitual del agente profiláctico antitrombótico convencional warfarina se prescribe a menudo para la prevención del accidente cerebrovascular, pero el riesgo de hemorragia requiere un control terapéutico regular. Se espera que los anticoagulantes orales directos (ACOD) desarrollados

recientemente sean útiles como alternativas a la Warfarina (11).

Deborah Zimmerman et al (12) en 2020 publicaron sobre la incidencia, prevalencia y resultados de los pacientes con FA y ERC terminal; para evaluar el riesgo de sangrado con la anticoagulación de warfarina y su comparación con los beneficios de prevención del stroke. Se realizó un metaanálisis usando la base MEDLINE y EMBASE en un periodo 21 años recolectando estudios randomizados con mas de 25 participantes. Se encontró que la prevalencia fue de 11.6%, el riesgo de mortalidad y stroke estaba aumentado en los pacientes con ERC de 26.9/100 pacientes vs 13.4 en pacientes con FA sin ERC. Se concluyo que la prevalencia de FA es mayor en pacientes con ERC que en la población general y esta asociada con un aumento de riesgo de stroke y mortalidad.

Zou et al (13) desarrollaron, en 2018, una investigación acerca de la seguridad y la eficacia de la anticoagulación en FA según el grado de la función renal, además se examinó una comparación de la TFG basal y en el tiempo en los pacientes anticoagulados. Se realizó un metaanálisis donde se evaluaron 5 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 72608 pacientes, se comparó el uso de ACOD con el uso de warfarina tanto en pacientes con función renal normal y alteración de diferentes grados. Se encontró que la disminución del riesgo tanto de ictus y eventos embólicos sistémicos es parecido en pacientes con adecuada función renal (RR: 0,93; IC95%: 0,81-1,01). Por el contrario, en aquellos pacientes con ERC leve y moderada (estadios 2 y estadio 3) es aún mayor la reducción del riesgo: RR: 0,79; intervalo de confianza 95% (0,68-0,91), y riesgo relativo: 0,87; intervalo de confianza 95% (0,69-0,94). Se concluyó que los ACOD tienen un mayor beneficio clínico respecto a la warfarina con respecto a la función renal. Están asociados con un menor riesgo comparativo de stroke y presencia de sangrado, aun con menor TFG. Lo cual sugeriría que son mejores agentes de elección en pacientes con enfermedad renal.

Del Carpio et al (14) en 2017 ejecutaron una investigación sobre seguridad y eficacia en la prevención del stroke o embolismo sistémico en FA, en relación con la función renal. Se realizó un metaanálisis que incluyó cuatro estudios con un total de 58338 pacientes relacionan el riesgo relativo de sangrado según función renal, la cual dividieron en 3 grupos: normal [tasa de filtración glomerular estimada >80 ml/min], alteración leve [50 a 80 ml/min] y alteración moderada [<50 ml/min]) Se encontró que la disminución de la probabilidad stroke y en los pacientes con terapia de ACOD la presencia de un evento embolico sistémico embolismo sistémico en los tratados con ACOD en comparación ala terapia de warfarina era mayor que en pacientes que presentaban disfunción renal leve vs moderada (RR= 0,79. Intervalo de confianza 95% (0,66 a 0,94) y RR = 0,71. Intervalo de confianza 95% (0,62 a 0,81), y el cual tuvo similitud en aquellos pacientes que presentaban la función renal en parámetros normales (RR: 0,95; Intervalo de confianza 95%: 0,81-1,15). Se concluyó que el uso de DOAC este asociado a una disminución del riesgo de stroke y embolismo sistémico y reducción del riesgo de sangrado mayor comparado a warfarina en sujetos con lesión rena leve a moderada, lo que sugiere un perfil seguro para estos pacientes.

Los pacientes de edad avanzada con fibrilación auricular con enfermedad renal crónica avanzada (estadio 4 o superior) tenían mayores riesgos de mortalidad y resultados clínicos graves que aquellos con enfermedad renal crónica menos avanzada (estadio 1-3). El uso de ACOD fue bajo en todas las etapas de la enfermedad renal crónica, pero se asoció con un riesgo de mortalidad más bajo que el no uso de aco en el primer año posterioral diagnóstico de fibrilación auricular. (15)

### 2.1.3 FUNDAMENTOS

#### 2.1.3.1 Marco Teórico

## FIBRILACION AURICULAR Y ENFERMEDAD RENAL

## CRÓNICA

En la población general la prevalencia de fibrilación auricular es aproximadamente 5%, alcanzando el 8.5% en aquellos pacientes que son mayores de 60 años, presentando concomitantes HTA y enfermedad cerebro vascular (16)

Se define enfermedad renal crónica como la presencia con relevancia clínica de alteraciones estructurales y/o funcionales que tienen una duración de por lo menos 3 meses. Dentro de la sintomatología de mayor incidencia se encuentran la disminución del filtrado glomerular (FG) asociado frecuentemente a albuminuria. Dentro de la forma de estimación del filtrado glomerular (FGe) se encuentra la formula del CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) y MDRD (modification of diet in renal disease) (17).

En la enfermedad renal crónica hay mayor riesgo de eventos cardiovasculares (CV) y tromboembólicos que se fundamenta en alteraciones fisiopatológicas que favorecen la hipercoagulabilidad, como mayor estasis sanguínea atrial izquierda y el aumento de mediadores procoagulantes y proinflamatorios (18).

En pacientes con fibrilación auricular el riesgo de eventos cerebrovasculares embólicos incrementa 4 a 5 veces; dentro de los diferentes grados de enfermedad renal crónica los pacientes que presentan fibrilación auricular tienen una incidencia de ictus y mortalidad incrementada (19). El paciente con enfermedad renal crónica asociado a fibrilación auricular presentan riesgo mayor de ictus a comparación de los que presentan con enfermedad renal crónica en ausencia de fibrilación auricular.

Según los datos del Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) demostraron que en la enfermedad renal crónica con tasa de filtración glomerular entre 20 a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, la fibrilación auricular de reciente diagnóstico aumenta el riesgo de presentar

insuficiencia cardiaca (IC) de manera independiente, entre otros factores están el ictus y el infarto de miocardio (20). Los pacientes que tienen enfermedad renal crónica en diálisis y fibrilación auricular con diagnóstico reciente en relación con ictus aumentan el riesgo de terapias preventivas hacia el último (21).

## TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y FIBRILACIÓN AURICULAR

El aumento de la incidencia de eventos hemorrágicos asociado a la falta de evidencia de una relación riesgo/beneficio eficaz son las razones principales del uso restringido de anticoagulantes en pacientes con enfermedad renal crónica, especialmente en aquellos sometidos a terapia de reemplazo renal (TRR) (22). En los pacientes de TRR, teniendo en cuenta que la eliminación de los fármacos depende estrictamente del tamaño de las moléculas, los porcentajes ligados a las proteínas plasmáticas y las propiedades fisicoquímicas del filtro de diálisis, la warfarina y los ACOD se eliminan pobremente mediante el aclaramiento por diálisis. Si bien la superioridad de los ACOD frente a la warfarina está bien documentada en pacientes con función renal conservada o enfermedad renal crónica moderada, actualmente no hay datos disponibles sobre los DOAC en pacientes con enfermedad renal crónica grave o ESRD que pueden conducir a un mayor riesgo de hemorragia (23). De hecho, no hay datos de ensayos controlados aleatorizados sobre el uso de ACOD para la prevención de accidentes cerebrovasculares en pacientes con fibrilación auricular con enfermedad renal crónica grave o en TRR, ya que todos los ensayos destacados de ACOD excluyeron a los pacientes con eGFR < 30 ml/min (excepto unos pocos pacientes tratados con apixabán con eGFR 25–30 mL/min) (24).

Múltiples ensayos aleatorizados han establecido que la anticoagulación con warfarina es altamente eficaz para la prevención del accidente cerebrovascular con tasas de sangrado aceptablemente bajas para la mayoría de los pacientes con

fibrilación auricular (25).

Múltiples y diversos estudios clínicos se han realizado con el objetivo de evaluar la seguridad y la eficacia de los NACO en el manejo preventivo de embolia sistémica y eventos cerebrovasculares: ENGAGE, RE-LY; ARISTOTLE y ROCKET. En estos estudios es importante tener en cuenta que tienen poblaciones distintas y tipo de diseño, no se recomienda la comparación a pesar de que estos sean similares.

En primer lugar, es necesario remarcar que el uso de los nuevos anticoagulantes orales no se puede usar en aquellos pacientes con clearance de creatinina  $\leq 15$  mL/min. Considerar además que Dabigatrán tiene contraindicación en aquellos pacientes que presentan clearance  $< 30$  mL/min ya que la depuración renal de sustancia en sangre libre es 80%, en comparación al Apixabán y Rivaroxabán pueden ser utilizados en aquellos pacientes que presentan clearance  $> 15$  mL/min.

El estudio RE-LY (26) y el estudio ENGAGE (27) consignaron dosis diferentes (150mg y 110mg en dos tomas al día , en cuanto al uso de Dabigatrán: 60mg y Edoxabán 30mg una vez al día respectivamente) en población aleatorizada. En el estudio ENGAGE se permitía alterar su dosis según los niveles de C<sub>ICr</sub>, el peso total y coadyuvancia de potentes inhibidores de P-gp.

El estudio ROCKET-AF (28) consignó una disminución del 25% de dosis (se brindó una dosis única diaria de 15mg en lugar de 20 mg) en aquellos individuos los cuales al principio del trial presentaban clearance de 30-49 mL/min la cual durante el estudio fue considerada la dosis estándar.

Sobre el uso de apixabán se utilizó una menor dosis (2.5mg dos veces al día) en aquellos pacientes con 2 de 3 de los criterios. Esta disminución de la dosis no era en necesario debido a la disfunción



renal, así mismo la presencia de insuficiencia renal en si misma se consideraba un criterio para disminución de la dosis.

En el estudio de Hohnloser (29) la población muestral fue de 3017 pacientes, fueron 733 (representa el 24.3%) que se presentaron con clearance  $\leq 50$  mL/min recibiendo una dosis menor de Apixabán. Basándose en los criterios de exclusión renal establecido por el protocolo del estudio ARISTOTLE el análisis que se realizó fue independiente de estos, según los datos de depuración de creatinina indicados por la clasificación estándar usada por diferentes estudios fase III. Lo cual implica, que el resultado de fase III sobre Apixabán relacionado a tratamiento preventivo de embolia sistémica y evento cerebrovascular en los pacientes que presentan clearance  $\leq 50$  mL/min, se presentan entre el uso de dos dosis: 2.5mg y 5mg dos veces al día, en los cuales la dosis de 2.5mg fue la de menor frecuencia. Acerca del análisis en los trials de Apixabán, se mostró que en cuanto al uso de este medicamento dos veces al día sea en dosis: 2,5 o de 5 mg es posible disminuir el riesgo de presentar un evento cerebrovascular, sangrado mayor o mortalidad lo cual es independiente del grado de función renal.

Hasta la fecha, solo rivaroxabán 15 mg/die y apixabán 5 mg/bd (dosis reducida de 2,5 mg/bd en pacientes de 80 años o más que pesan 60 kg o menos) están aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos como anticoagulante oral a largo plazo en pacientes con ESRD. A pesar de la creciente evidencia sobre la posibilidad de utilizar ACOD en pacientes con FGe  $< 15$  ml/min, las guías nefrológicas KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) aún recomiendan la warfarina como fármaco de primera elección y sugieren la posibilidad de cierre percutáneo o quirúrgico de el apéndice auricular izquierdo (30). Un ensayo aleatorizado que compare los DOAC y la warfarina en pacientes con ESRD podría ser apropiado para aclarar cuál es la terapia de prevención de accidentes cerebrovasculares a largo plazo más

segura y eficiente cuando se presenten ESRD y FA en los pacientes. Se están realizando ensayos controlados aleatorios que comparan los ACOD con la warfarina en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada o en diálisis. El estudio AXADIA (Compare Apixaban and Vitamin K Antagonists inpatients in Atrial Fibrillation and also End Stage Kidney Disease) está aleatorizando a los pacientes para recibir apixabán 2,5 mg/bd o fenprocumon ajustado individualmente a un INR de 2,0–3,0 (31).

#### 2.1.4 Formulación del Problema (Pregunta)

¿Cuáles son las características del tratamiento anticoagulante oral (eficacia y seguridad) en pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular no valvular y enfermedad renal crónica en los pacientes del Hospital Nacional Dos de Mayo desde enero 2020 a enero 2022?

#### 2.2 Hipótesis

El tratamiento anticoagulante oral es eficaz y seguro en pacientes con fibrilación auricular no valvular y enfermedad renal crónica en los pacientes del Hospital Nacional Dos de Mayo desde enero 2020 a enero 2022

#### 2.3 Objetivos de la Investigación

##### 2.3.1 Objetivo General

Determinar la seguridad y eficacia de los anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular de etiología no valvular y enfermedad renal.

##### 2.3.2 Objetivos Específicos

- Describir las características de los pacientes con fibrilación auricular y enfermedad renal crónica con indicación de anticoagulación oral.
- Evaluar la eficacia de la anticoagulación (eventos trombóticos, ACV).
- Describir la tasa de efectos adversos según el anticoagulante indicado.
- Comparar el uso de los anticoagulantes orales de acción directa y

Warfarina.

## 2.4 Evaluación del Problema

La disfunción renal crónica y la FA están estrictamente relacionadas; varios factores de riesgo independientes de la fibrilación auricular suelen ser frecuentes en los pacientes con enfermedad renal crónica. Los resultados de varios estudios mostraron que en aquellos pacientes que presentan disfunción renal en etapa terminal y concomitante presentan fibrilación auricular tienen una mayor mortalidad en comparación con los pacientes con función renal conservada debido a una mayor incidencia de accidentes cerebrovasculares y un riesgo hemorrágico elevado imprevisto. Los anticoagulantes orales directos (DOAC) están actualmente contraindicados en pacientes con enfermedad renal crónica terminal, y su uso restringido según la TFG; y se tiene en cuenta que la warfarina muestra numerosos problemas críticos como una ventana terapéutica estrecha, aumento de la calcificación tisular y una relación riesgo/beneficio desfavorable con bajo efecto de prevención de accidentes cerebrovasculares y aumento del riesgo de hemorragia mayor. Ambas características no han sido evaluadas anteriormente en la población de pacientes del Hospital Dos de mayo, considerando que impactan en la calidad de vida y el pronóstico del paciente.

## 2.5 Justificación e Importancia del Problema

### 2.5.1 Justificación Legal

Debido a la tasa de eventos tromboticos y hemorrágicos en los pacientes con fibrilación auricular, enfermedad renal crónica y anticoagulación y sus consecuencias en la calidad de vida del paciente, la adecuada indicación de anticoagulación es necesaria considerando el efecto a largo plazo que tiene. Considerando esto el código internacional de ética medico afirma que “el medico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención medica”, dentro de la terapia de fibrilación auricular es necesario la aprobación del paciente para la decisión del tratamiento anticoagulante, en las FA permanente el paciente toma la decisión

de anticoagulación a largo plazo, por ello es necesario que se cuente con la información acerca de la seguridad, beneficios y sus efectos secundarios. El siguiente estudio se realizará en base a las proposiciones éticas de la declaración de Helsinki y las guías de buena práctica clínica. Habiendo pocos estudios acerca del tema sobre todo en nuestro hospital se realizará el siguiente estudio que además podrá servir de base para elegir el adecuado tratamiento con consentimiento y adecuada información del paciente.

### 2.5.2 Justificación Teórico – Científico

El estudio presente esta fundamentado dado que se analizará de manera retrospectiva los siguientes: efectividad, inocuidad y eficacia de la terapia de anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular de etiología no valvular que concomitantemente presentan enfermedad renal, y así poder ofrecer un método de evaluación de las complicaciones del tratamiento y diversos efectos adversos, con el menor de insumos lo cual permitirá tomar decisiones en cuanto a la elección del adecuado medicamento. El presente estudio busca ayudar a establecer la discordancia sobre la elección de warfarina o el uso de NACO en pacientes con enfermedad renal y que concomitantemente presenten fibrilación auricular y por tanto necesiten ajuste de la dosis recibida.

### 2.5.3 Justificación Práctica

El problema de investigación en el presente estudio es la escasa cantidad de actualizadas investigaciones acerca de la enfermedad renal en pacientes que además presentan fibrilación auricular de etiología no valvular y la adecuada elección sobre el tratamiento anticoagulante tanto en nuestro medio hospitalario como a nivel regional. Asimismo, son pocos los estudios a nivel nacional que establezcan la adecuada terapia anticoagulante en este tipo de pacientes.

### **III CAPITULO III**

#### **METODOLOGÍA**

##### **3.1 Tipo de Estudio**

Observacional: El presente estudio no realizará aleatorización en la toma de la muestra ni intervención sobre las variables.

##### **3.2 Diseño de Investigación**

Analítico: Las variables corresponden a datos estadísticos obtenidos de los registros de historias clínicas y se van a comparar variables.

Retrospectivo: Transversal.

##### **3.3 Universo de pacientes que acuden a la Institución**

Pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Dos de mayo en los pabellones de Especialidades Médicas y Medicina Interna durante el periodo de 2020 – 2022.

##### **3.4 Población a estudiar**

La población de estudio son pacientes que hayan sido hospitalizados con diagnóstico de Fibrilación auricular y Enfermedad renal crónica en las salas de Medicina Interna y Sala de Medicina de especialidades en el periodo del estudio. Se recolectarán en base al censo hospitalario de cada sala de medicina según cada mes del año.

##### **3.5 Muestra de estudio o tamaño muestral**

El presente estudio no contará con muestreo debido a que se tomará al total de la población.

### 3.6 Criterios de Inclusión y Exclusión

#### 3.6.1 Criterios de inclusión

- Diagnóstico de Fibrilación auricular paroxística, de novo, persistente o permanente.
- Enfermedad renal crónica Estadio 4 o 5.
- Indicación de anticoagulación por CHADSVAC

#### 3.6.2 Criterios de Exclusión

- Valvulopatía cardíaca: estenosis mitral significativa: moderada o severa; prótesis cardíaca.
- Pacientes con otra indicación de anticoagulación diferente a la FANV.
- Contraindicación de uso de algún tipo de anticoagulante o contraindicación de anticoagulación.

### 3.7 Variable de Estudio

3.7.1 Independiente: Eficacia del tratamiento anticoagulante.  
Seguridad del tratamiento anticoagulante.

3.7.2 Dependiente: Fibrilación Auricular y Enfermedad Renal Crónica.

3.7.3 Intervenientes: Ninguna

### 3.8 Operacionalización de Variables

<b>Variable</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Dimensiones / categorías</b>	<b>Indicador</b>	<b>Fuente de recolección de datos</b>
Eficacia del tratamiento anticoagulante	Cualitativa	Discreta	Eventos trombóticos	SI NO	Según antecedentes	Historias Clínicas
Seguridad del tratamiento anticoagulante	Cualitativa	Nominal	Sangrado mayor activo: gastrointestinal o ACV hemorrágico	Accidente cerebrovascular	Según antecedentes	Historias Clínicas
Fibrilación auricular	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico de fibrilación auricular según criterios ESC	Si / no	Según antecedentes	Historias Clínicas
Enfermedad Renal crónica	Cualitativa	Nominal	Según fórmula de Cockcroft-Gault	30-60ml/kg/min 30-15 ml/kg/min <15ml/kg/min	Creatinina, peso, edad	Historias Clínicas

### 3.9 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

#### 3.9.1. Técnica

Estudio Cuantitativo: Documentación y análisis de datos.

#### 3.9.2. Instrumento

Ficha de recolección de datos, dicho formado es elaborado para almacenar temporalmente la información la medida, validado por juicio de expertos (Anexo 1)

### 3.10 Procesamiento y Análisis de Datos

Procesamiento: Se ingresarán los datos en una tabla de Excel y posteriormente se analizar en el programa SPSS Statistics 26.

Estadístico: Se utilizará Chi cuadrado, la cual es una prueba no paramétrica para valorar la diferencia entre variables dentro de una misma población con un 95% de certeza, es decir tomando un valor de  $P = 0.05$ .

## IV CAPÍTULO:

### ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

4.1 Plan de Acciones: Las consignadas en el cronograma adjunto.

4.2 Asignación de Recursos

4.2.1 Recursos Humanos: Investigador, personal de Archivos/Historia clínica, personal de Estadística del Hospital Dos de Mayo.

4.2.2 Recursos Materiales: Folders, fichas de recolección de datos impresas, lapiceros, laptop.

4.3 Presupuesto o Costo del Proyecto

Honorarios del Estadista para validación de resultados	S/. 200
Paquete de material de oficina	S/. 100
Viáticos	S/ 100



#### 4.4 Cronograma de Actividades

	Marzo /2023	Abril/202 3	Mayo/20 23	Junio/20 23	Julio/202 3	Agosto/2 023
Presentación de proyecto ante el HNDM	x					
Aprobación de revisión de códigos CIE10 compatibles con las variables de estudio		x				
Recolección de datos		x	x			
Elaboración de la estadística				x		
Presentación de informe					x	
Sustentación de tesis						x

## V      **CAPÍTULO:**

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* 2013; 34: 2746–2751.
2. Zoni-Berisso M, Lari F, Carazza T and Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 213–220.
3. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020, 395:709-33.
4. Baber U, Howard VJ, Halperin JL, et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011, 4:26-32.
5. Registro Peruano De Fibrilación Auricular (REPERFA). *Revista Peruana de Cardiología* Vol. XLVII N° 2
6. Pablo Gómez-Fernández, Antonio Martín Santana, Juan de Dios Arjona Barrionuevo, Anticoagulación oral en la enfermedad renal crónica con fibrilación auricular, *Nefrología*, Volume 41, Issue 2, 2021, Pages 137-153.
7. Lara Belmar Vega, A.L.M. de Francisco, Jairo Bada da Silva. Nuevos anticoagulantes orales en pacientes con enfermedad renal crónica. Vol. 37. Núm. 3. Mayo - Junio 2017 páginas 229-356.
8. Li X, Zuo C, Ji Q, Wang Z, Lv Q. Impact of Renal Function on Effectiveness and Safety Associated With Low Dose Dabigatran in Non-valve Atrial Fibrillation Patients After Catheter Ablation. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 762-772.
9. Shankar Kumar, Emma Lim, Adrian Covic, Peter Verhamme. Anticoagulation in Concomitant Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation) JACC Review Topic of the Week, *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 74, Issue 17, 2019, Pages 2204-2215.
10. Kazuo Miyazawa MD, Daniele Pastori MD y Gregory Y.H. Lip MD. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: Efficacy and safety of the non– vitamin K antagonist oral anticoagulants. *American Heart Journal*, 2018; 198: 166-168.

11. Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, Goto Y, Fukuma S, Fukuhara S. Direct oral anticoagulants versus warfibrilación auricularrin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane DatabaseSyst Rev.* 2017 Nov 6;11.
12. Deborah Zimmerman and others, Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 27, Issue 10, October 2012, Pages 3816–3822
13. R. Zou, J. Tao, W. Shi, M. Yang, H. Li, X. Lin, et al. Meta-analysis of safety and efficacy for direct oral anticoagulation treatment of non-valvular atrial fibrillation in relation to renal function. *Thromb Res.*, 160 (2017), pp. 41-50
14. M.F. Del-Carpio, S.M. Gharacholou, T.M. Munger, P.A. Friedman, S.J. Asirvatham, D.L. Packer, et al. Meta-analysis of renal function on the safety and efficacy of novel oral anticoagulants for atrial fibrillation. *Am J Cardiol.*, 117 (2016), pp. 69-75
15. Wilson LE, Luo X, Li X, Mardekian J, Garcia Reeves AB, Skinner A. Clinical outcomes and treatment patterns among Medicare patients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAf) and chronic kidney disease. *PLoS One.* 2019 Nov14;14.
16. L. Cea-Calvo, J. Redón, J.V. Lozano, C. Fernández-Pérez, J.C. Martí- Canales, J.L. Llisterri, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. Estudio PREV-ICTUS. *Rev Esp Cardiol.*, 60(2007), pp. 616-624.
17. A. Martínez-Castelao, J.L. Górriz, J. Segura-de la Morena, J. Cebollada, J. Escalada, E. Esmatjes, et al. Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease *Nefrologia.*, 34 (2014), pp. 243-262.
18. R. Providência, A. Fernandes, L. Paiva, A. Fistino, S. Barra, A. Botelho, et al. Decreased glomerular filtration rate and markers of left atrial stasis in patients with nonvalvular atrial fibrillation *Cardiology.*, 124 (2013), pp. 3-10.
19. S.E. Nelson, G.R. Shroff, S. Li, C.A. Herzog. Impact of chronic kidney disease on risk of incident atrial fibrillation and subsequent survival in Medicare patients. *J Am Heart Assoc.*, 4 (2012), pp. 78-96.
20. N. Bansal, D. Xie, D. Sha, L.J. Appel, R. Deo, H.I. Feldman, et al. Cardiovascular events after new-onset atrial fibrillation in adults with CKD: Results from the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study. *J Am Soc Nephrol.*, 29 (2018), pp. 2859- 2869
21. C.J. Shih, S.M. Ou, P.W. Chao, S.C. Kuo, Y.J. Lee, C.Y. Yang, et al. Risk of death and stroke in patients undergoing hemodialysis with new onset atrial fibrillation: A

- competing-risk analysis of a nationwide cohort. *Circulation.*, 133 (2016),pp. 265-272.
22. O'Brien, E.C.; Simon, D.N.; Allen, L.A.; Singer, D.E.; Fonarow, G.C.; Kowey, P.R.; Thomas, L.E.; Ezekowitz, M.D.; Mahaffey, K.W.; Chang, P.; et al. Reasons for Warfibrilación auricular in Discontinuation in the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am. Heart J.* 2014, 168, 487–494.
  23. Lavalle, C.; Di Lullo, L.; Bellasi, A.; Ronco, C.; Radicchia, S.; Barbera, V.; Galardo, G.; Piro, A.; Magnocavallo, M.; Straito, M.; et al. Adverse Drug Reactions during Real-Life Use of Direct Oral Anticoagulants in Italy: An Update Based on Data from the Italian National Pharmacovigilance Network. *Cardiorenal Med.* 2020, 10, 266–276.
  24. Mariani, M.V.; Magnocavallo, M.; Straito; et al. Direct Oral Anticoagulants versus Vitamin K Antagonists in Patients with Atrial Fibrillation and Cancer a Meta-Analysis. *J. Thromb. Thrombolysis* 2020 pp. 66-75.
  25. Gullón A, Suárez C, Díez-Manglano J, Formiga F, Cepeda JM, Pose A, et al. Características y tratamiento antitrombótico de los pacientes ancianos con fibrilación auricular no valvular hospitalizados en Medicina Interna. Registro NONAVASC. *Med Clin (Barc)*.2017;148(5):204-10.
  26. Stuart J. Connolly, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.B., Ch.B., D.Phil., Salim Yusuf. Dabigatran versus Warfibrilación auricular in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-115.
  27. Robert P. Giugliano, M.D., Christian T. Ruff, M.D., M.P.H., Eugene Braunwald, M.D., Sabina A. Murphy. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369:2093-2104.
  28. Manesh R. Patel, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Jyotsna Garg, M.S., Guohua Pan, Ph.D. Rivaroxaban versus Warfibrilación auricular in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883-89.
  29. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M. Efficacy of apixaban when compared with warfibrilación auricular in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2012Nov;33(22):2821-30.
  30. Wanner, C.; Herzog, C.A.; Turakhia, M.P.; Blankestijn, P.J.; Carrero, J.-J.; Clase, C.M.; Deo, R.; Kasner, S.E.; Passman, R.S.; Pecoits-Filho, R.; et al. Chronic Kidney Disease and Arrhythmias: Highlights from a Kidney Disease: Improving Global

Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2018, 94, 231–234.

31. Reinecke, H.; Jürgensmeyer, S.; Engelbertz, C.; Gerss, J.; Kirchhof, P.; Breithardt, G.; Bauersachs, R.; Wanner, C. Design and Rationale of a Randomised Controlled Trial Comparing Apixaban to Phenprocoumon in Patients with Atrial Fibrillation on Chronic Haemodialysis: The AXADIA-AFNET 8 Study. *BMJ Open* 2018, pp. 226-45.

## VI CAPÍTULO VI:

### ANEXOS

#### 6.1 Definición de Términos

- **Fibrilación Auricular:** arritmia cardiaca caracterizada por latidos auriculares desorganizados, con respuesta ventricular irregular.
- **Enfermedad Renal Crónica:** disfunción del riñón, caracterizado por disminución de la filtración glomerular (menor de 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> , en un periodo mayor de 3 meses.
- **Anticoagulante oral:** Warfarina o NOAC (apixaban, rivaroxabán, dabigatran).
- **Riesgo tromboembólico:** definido por una escala de CHADSVAC > 2 varones > 3 mujeres.
- **Accidente cerebrovascular:** Es una emergencia médica, que ocurre cuando se interrumpe el suministro de sangre hacia el cerebro

#### 6.2 Consentimiento informado

El presente estudio no requiere consentimiento informado de pacientes puesto que se utilizarán datos provenientes de historias clínicas e información estadística.

#### 6.3 Matriz de consistencia

Título	Pregunta de investigación	Objetivos	Tipo y diseño de estudio	Instrumento de recolección
<p>Tratamiento Anticoagulante En Pacientes Con Fibrilación Auricular De Etiología No Valvular Y Enfermedad Renal En Pacientes Hospitalizados En Hospital Nacional Dos De Mayo - Lima 2020 -2022</p>	<p>¿Cuáles son las características del tratamiento anticoagulante oral (eficacia y seguridad) en pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular no valvular y enfermedad renal crónica en los pacientes del Hospital Nacional Dos de Mayo?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Determinar la eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular no valvular y disfunción renal.</li> <li>- Describir las características de los pacientes con FIBRILACIÓN AURICULAR NV y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA con indicación anticoagulación oral.</li> <li>- Evaluar la eficacia de la anticoagulación (eventos trombóticos, ACV).</li> <li>- Describir la tasa de efectos adversos según el anticoagulante indicado.</li> <li>- Comparar el uso de los anticoagulantes orales de acción directa y Warfarina.</li> </ul>	<p>Observacional, analítico, retrospectivo.</p>	<p>Técnica: Documentación y análisis de datos</p> <p>Instrumento: Ficha de recolección de datos</p>

## 6.4 Ficha de Recolección de Datos

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

#### TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR DE ETIOLOGIA NO VALVULAR Y ENFERMEDAD RENAL

ID: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

#### CARACTERISTICAS GENERALES

EDAD: \_\_\_\_\_

PESO: \_\_\_\_\_

SEXO: \_\_\_\_\_

DIAGNOSTICO DE INSUFICIENCIA CARDIACA: SI ( ) NO ( )

HIPERTENSION ARTERIAL: SI ( ) NO ( )

DIABETES MELLITUS: SI ( ) NO ( )

ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFERICA: SI ( ) NO ( )

ANTECEDENTE DE ACV: SI ( ) NO ( )

ANTECEDENTE DE TIA: SI ( ) NO ( )

CHADSVACS PUNTAJE: \_\_\_\_\_

#### ENFERMEDAD RENAL:

CREATININA BASAL: \_\_\_\_\_

TFG: \_\_\_\_\_ ( POR ECUACION DE COCKCROFT -GAULT)

30-60 ml/kg/min ( )

30-15 ml/kg/min ( )

<15ml/kg/min ( )

#### EFICACIA DE TRATAMIENTO ANTITROMBOTICO

ANTECEDENTE DE ACV ( )

TROMBO EN OREJUELA ( )

#### SEGURIDAD DE TRATAMIENTO: ANTECEDENTE DE SANGRADO MAYOR

ANTECEDENTE DE SANGRADO GASTORINTETINAL ( NECESIDAD DE TRATAMIENTO) ( )

ACV HEMORRAGICO O CONVERSION ( )