



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLAS DE HIDALGO
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS
“DR. IGNACIO CHÁVEZ”
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



**“MARCADORES DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y TROMBOSIS
EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR
EN TRATAMIENTO CON ACENOCUMARINA”**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTA

GERARDO MUÑOZ CORTÉS

MÉDICO FAMILIAR

TUTOR RESPONSABLE

MARTHA EVA VIVEROS SANDOVAL

DOCTORA EN CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS

CO-TUTOR

D. C. ANEL GÓMEZ GARCÍA

DOCTORA EN FARMACOLOGÍA

MORELIA, MICHOACAN, FEBRERO DE 2015

PRÓLOGO

Este trabajo se realizó en colaboración entre el Hospital General Regional No. 1, del Instituto Mexicano del Seguro Social y en el Laboratorio de Hemostasia y Biología Vascular en la Ciudad de Morelia, Michoacán, México. Avalado por la división de Posgrado de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr Ignacio Chávez” de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo y por el Consejo Estatal de Ciencia y Tecnología.

PRESENTACIÓN EN FOROS ESPECIALIZADOS

- 9° Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación y 3er encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán. COECIT 2014. Participación con Presentación Oral.
- XXIII Foro Nacional de Investigación en Salud. Instituto Mexicano del Seguro Social. Oaxtepec, Morelos. 2014. Participación Cartel.
- 4° Congreso Internacional del Hospital de la Mujer. Secretaría de Salud de Michoacán. Morelia, Michoacán. 2014. Obteniendo el 1er lugar en la categoría de Investigación Clínica, modalidad Cartel.
- Congreso Nacional de Cardiología. 7° Congreso Anual de Cardiología. CADECI Internacional 2015. Guadalajara, Jalisco. Modalidad Cartel.

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

En primer lugar quiero agradecerle a Dios por darme la oportunidad de estar vivo y por permitirme alcanzar una meta más en la vida, ser un Maestro en Ciencias de la Salud.

Quiero dedicar este trabajo en primer lugar a mi esposa Elena por su amor, su paciencia y apoyo incondicional para lograr llevar a buen término este proyecto; a mis hijos Gerardo Daniel y Danae Paola, quienes me han acompañado en estos 2 años de arduo trabajo y que han sido y serán mi principal estímulo para el crecimiento de mi vida familiar y profesional; a mis padres de quienes obtuve el apoyo para no desistir en la carrera de médico; a mis padres adoptivos (mis suegros) por brindarme su apoyo durante estos años de estudio.

Agradezco de todo corazón a la Dra. Martha Eva, quien fue la persona que me invitó a formar parte de este gran proyecto de trabajo, de quien aprendí lo apasionante que resultan la hemostasia y la coagulación y porque me brindó su confianza y su amistad, factores que permitieron disfrutar mi estancia en el posgrado; También doy un agradecimiento muy especial a la Dra. Anel, a quien tuve la oportunidad de conocer y con quien disfrute sus enseñanzas y cuyos consejos siempre fueron impulsores en mi persona para poder alcanzar un trabajo de calidad.

También, agradezco al Dr. Helios, a la enfermera Laura, a la Dra Lilia Villela y al Dr. Sergio Gutiérrez quienes me facilitaron el trabajo de campo en el Hospital General Regional No. 1. Y al Maestro Humberto, que me mostró un panorama más agradable y práctico de la bioestadística.

Finalmente, quiero dar las gracias a todas y cada una de las personas que fueron y son parte de este momento de mi vida; a las personas que voluntaria o involuntariamente me han dado el apoyo para poder realizar este trabajo de investigación.

ÍNDICE

	Página
I. Resumen	1
II. Abstract.....	2
III. Abreviaturas.....	3
IV. Glosario.....	5
V. Relación de Tablas y Figuras	7
VI. Introducción.....	8
VII. Marco Teórico	10
1) FIBRILACIÓN AURICULAR.....	10
1.1. Definición	10
1.2. Epidemiología	10
1.3. Clasificación de la FA	11
1.3.1 Fibrilación Auricular No Valvular.....	12
1.3.2 Tipos de Fibrilación Auricular.....	12
1.4. Factores de riesgo	12
1.5. Fisiopatología	14
1.5.1 Factores Auriculares.....	14
1.5.2 Mecanismos Electrofisiológicos.....	14
1.5.3 Predisposición Genética.....	15
1.6. Manifestaciones Clínicas	15
1.7. Diagnóstico	16
1.7.1 Electrocardiograma.....	16
1.7.2 Ecocardiograma.....	17
1.8. Complicaciones	18
2) ESTADO PROTROMBÓTICO	18
2.1 Definición	18
2.2 Hemostasia y Coagulación	18
2.3 Volumen Plaquetario Medio	20

2.4	Biomarcadores	21
2.4.1	Inmunoensayo por absorción ligado a enzima.....	21
2.5	Estado Protrombótico en la FA	22
2.5.1	Estasis Sanguínea	22
2.5.2	Disfunción Endotelial.....	23
2.5.2.1	Factor de von Willebrand.....	23
2.5.3	Trombosis.....	24
2.5.3.1	Dímero-D.....	24
3	ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO	25
3.1	Escala de riesgo CHADS2	26
3.2	Escala de riesgo CHA2DS2Vasc	26
4	TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO.....	27
4.1	Antiagregantes Plaquetarios.....	27
4.1.1	Ácido Acetil Salicílico.....	27
4.1.2	Clopidogrel.....	28
4.2	Anticoagulantes Orales.....	28
4.2.1	Acenocumarina.....	29
4.3	Nuevos Anticoagulantes Orales.....	30
4.4	Evaluación del riesgo de sangrado (HASBLED).....	31
VIII.	Justificación.....	32
IX.	Objetivos.....	33
X.	Hipótesis.....	34
XI.	Material y Métodos.....	35
a)	Diseño del estudio.....	35
b)	Población de estudio	35
c)	Criterios de selección.....	36
d)	Tamaño de la muestra	37
e)	Variables	38
f)	Descripción operativa del estudio	38
g)	Análisis de datos.....	43
h)	Aspectos Bioéticos	43

XII. Resultados.	45
XIII. Discusión.....	68
XIV. Conclusiones.....	80
XV. Perspectivas.....	81
XVI. Bibliografía.....	82
XV. Anexos.....	91
1) Anexo 1 Consentimiento Informado	91
2) Anexo 2 Historia Clínica.....	96
3) Anexo 3. Registro del protocolo ante el Comité de bioética.....	99

I. RESUMEN

Marcadores de Disfunción Endotelial y Trombosis en pacientes con Fibrilación Auricular No Valvular en tratamiento con Acenocumarina.

Antecedentes. La Fibrilación Auricular (FA) es una arritmia que induce un estado protrombótico con aumento en las concentraciones plasmáticas de marcadores de disfunción endotelial (FvW) y trombosis (DD). Se acompaña de la formación de un trombo en la aurícula izquierda y puede producir un Evento Vascular Cerebral (EVC). La acenocumarina es la piedra angular en la prevención de un EVC y se asocia a una disminución de los biomarcadores.

Objetivo. Contrastar las concentraciones plasmáticas de los biomarcadores protrombóticos en pacientes con y sin acenocumarina. Determinar la diferencia en el riesgo de tromboembolia usando CHADS2 y CHA2DS2Vasc.

Material y Métodos. Estudio Transversal Comparativo: 36 pacientes con FA en tratamiento con acenocumarina y 36 sin anticoagulante. Se incluyeron pacientes del HGR-1, IMSS de Morelia, con FANV, ambos sexos, ≥ 40 años. No se incluyeron sujetos con enfermedades inflamatorias, enfermedad renal avanzada, insuficiencia cardiaca severa, EVC o cirugía recientes. Estadística: t de Student, Chi cuadrada. Los datos se expresan en media \pm DE. Significancia: $p < 0.05$

Resultados. FA con acenocumarina: edad 69 ± 9 años, CHADS2: 2.06 ± 1.1 , CHA2DS2VASc: 3.19 ± 1.5 , INR 2.1 ± 0.8 . FvW 129.6 ± 24.5 IU/dl, DD >400 ng/ml: 19%. FA sin acenocumarina: edad 72 ± 11 años, CHADS2: 2.08 ± 1.2 , CHA2DS2VASc: 3.56 ± 1.7 , INR 1.3 ± 0.4 , FvW 158.6 ± 21.1 IU/dl, DD >400 ng/ml: 83%. Existe diferencia en los niveles del FvW ($p=0.001$) y DD ($p=0.015$) entre ambos grupos, pero no hay diferencia en CHADS2 ($p=0.958$) y CHA2DS2VASc ($p=0.426$).

Conclusión. Las concentraciones plasmáticas de los biomarcadores se encuentran aumentadas en pacientes con FA sin anticoagulante, lo que les implica un mayor riesgo de EVC comparado con los que toman acenocumarina. Las escalas CHADS2 y CHA2DS2Vasc no identificaron diferencias entre ambos grupos.

Palabras Clave: Fibrilación Auricular, Estado protrombótico, Acenocumarina

II. ABSTRACT

Markers of Endothelial Dysfunction and Thrombosis in Non-Valvular Atrial Fibrillation in patients treated with acenocoumarin.

Background. Atrial Fibrillation (AF) induces a prothrombotic state with increased plasma concentrations of biomarkers as vWF (endothelial dysfunction) and DD (thrombosis). Is accompanied by the formation of a thrombus in left atrium and can produce a stroke. The prevention of thromboembolic risk is appropriate intervention, acenocoumarin is the ideal treatment in prevention of stroke and is associated with a decrease in prothrombotic biomarkers.

Objective. Contrast the plasma concentrations of biomarkers in patients with and without acenocoumarin. Determine the difference in risk of thromboembolism using the CHADS2 and CHA2DS2Vasc.

Material and Methods. Transversal Comparative Study; 36 patients with AF and acenocoumarin and 36 patients without anticoagulant, both genders, ≥ 40 years, diagnosed with NVAf. Subjects with a history of stroke, acute coronary syndrome or surgery in the last 3 months, with inflammatory diseases, several heart failure or advanced chronic kidney disease were excluded. Statistics: t student, chi²; data are expressed as mean \pm SD. Statistical significance, $p < 0.05$.

Results. AF and acenocoumarin: age 69 ± 9 years, CHADS2: 2.06 ± 1.1 , CHA2DS2VASc: 3.19 ± 1.5 , INR 2.1 ± 0.8 , vWF 129.6 ± 24.5 IU/dl, DD >400 ng/ml: 19%. AF without acenocoumarin: age 72 ± 11 years, CHADS2: 2.08 ± 1.2 , CHA2DS2VASc: 3.56 ± 1.7 , INR 1.3 ± 0.4 , vWF 158.6 ± 21.1 IU/dl, DD >400 ng/ml: 83%. There is a difference in the levels of vWF ($p=0.001$) and DD ($p=0.015$) between the two groups, but no difference in CHADS2 ($p=0.958$) and CHA2DS2VASc ($p=0.426$).

Conclusions. Plasma concentrations of vWF and DD are increased in patients with AF without anticoagulant, they increased risk of stroke compared to those taking acenocoumarin. The CHADS2 and CHA2DS2Vasc scales did not identify differences between groups.

Key Words: Atrial Fibrillation, Prothrombotic State, Acenocoumarin

III. ABREVIATURAS

AI. Aurícula Izquierda

AAI. Apéndice de la Aurícula Izquierda

AIT. Ataque Isquémico Transitorio

ARA-2. Antagonistas de los Receptores de Angiotensina-2

AVK. Antagonistas de la Vitamina K

DAI. Diámetro de la Aurícula Izquierda

DD. Dímero D

DM2. Diabetes Mellitus tipo 2

ECG. Electrocardiograma

ECV. Enfermedad Cardiovascular

Eco TT. Ecocardiograma Transtorácico

ELISA. Análisis Inmuno-Absorbente Ligado a Enzima (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*).

ERC. Enfermedad Renal Crónica

EVC. Evento Vascular Cerebral

FA. Fibrilación Auricular

FANV. Fibrilación Auricular No valvular

FEVI. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

FvW. Factor de von Willebrand

HAS. Hipertensión Arterial Sistémica

IC. Insuficiencia Cardíaca

IECA. Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina

IMC. Índice de Masa Corporal

IMSS. Instituto Mexicano del Seguro Social

INR. Razón Normalizada Internacional (*International Normalized Ratio*)

OMS. Organización Mundial de la Salud

PA. Presión Arterial

PAD. Presión Arterial Diastólica

PAI-1. Inhibidor del Activador de Plasminógeno -1 (*Plasminogen Activator Inhibitor-1*)

PAS. Presión Arterial Sistólica

SAE. Sociedad Americana de Ecocardiografía

TP. Tiempo de Protrombina

TTP. Tiempo de Tromboplastina Parcial

VAI: Volumen de la Aurícula Izquierda

VFG. Velocidad de Filtración Glomerular

VI. Ventrículo Izquierdo

IV. GLOSARIO

Acenocumarina: Fármaco anticoagulante derivado de la cumarina, cuyo mecanismo de acción es actuar como antagonista de la vitamina K con la consecuente inactivación de los factores de la coagulación: II, VII, IX y X, además de regular la proteína C y S.

Coagulación: Proceso complejo que previene la pérdida de sangre y que es mediada por componentes celulares y proteínas plasmáticas solubles, en respuesta a un daño vascular.

Dímero-D (DD): Marcador de trombosis o hipercoagulabilidad. Es un producto de degradación de la fibrina que es formado por la acción secuencial de plasmina como resultado de trombogénesis y fibrinólisis.

Disfunción Endotelial: Es un desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancia activas de origen endotelial que predispone a la inflamación, la vasoconstricción y el incremento de la permeabilidad vascular y que puede facilitar el desarrollo de arterioesclerosis, agregación plaquetaria y trombosis.

Endotelio Vascular. Recubrimiento interno de los vasos sanguíneos, es el órgano más grande de la economía del mamífero, responsable de la circulación y fluidez de ña sangre, manteniendo el tono vascular y mecanismos regulatorios, inflamatorios, autoinmunes y trombóticos.

Enfermedad Renal Crónica Avanzada. De acuerdo a las Guías DOQI, es la pérdida progresiva, permanente e irreversible de la tasa de filtración glomerular a lo largo de un tiempo variable, a veces incluso de años, expresada por una reducción de la depuración de creatinina < 30 ml/min.

Estado Protrombótico. Situación adquirida, aguda o crónica, en la que existe la posibilidad de que se desencadene la formación de coágulos en un momento y lugar

inapropiados, originando eventos oclusivos arteriales y venosos mediante la formación de un trombo.

Evento Vascular Cerebral (EVC): conjunto de trastornos de los vasos cerebrales que conllevan a una disminución del flujo sanguíneo en el cerebro con la consecuente afectación, de manera transitoria o permanente, de la función de una región del cerebro o de una zona más pequeña o focal, sin que exista otra causa aparente que el origen vascular

Factor de von Willebrand (FvW): es una glicoproteína que transporta y protege al factor VIII de la coagulación y es una molécula que media la adhesión inicial de las plaquetas al subendotelio, permite la agregación plaquetaria y en consecuencia se activa la coagulación. Es un Biomarcador de disfunción endotelial.

Fibrilación Auricular: Arritmia cardíaca caracterizada por una activación irregular de la aurícula izquierda con el consecuente deterioro de la función ventricular, que puede desencadenar un evento vascular cerebral.

Hipercoagulabilidad: Se refiere a un aumento en el riesgo de trombosis por una estimulación de los mecanismos protrombóticos como el aumento en las concentraciones plasmáticas del Dímero-D.

Hipertensión Arterial Sistémica. Es una elevación de la presión arterial por arriba de las cifras establecidas como normales ($\geq 140/90$ mmHg)

Trombo: Coágulo o agregado de plaquetas, fibrina, factores de coagulación y elementos celulares sanguíneos.

Trombosis: Trastorno vascular de tipo isquémico, en el que hay una obstrucción de una arteria debido a la formación de un trombo.

V. RELACION DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla I. Características Generales de la Población.....	45
Tabla II. Efecto de los factores de riesgo sobre el FvW.....	48
Tabla III. Tipo de Fármacos utilizados en los pacientes con FA	49
Tabla IV. Factores de riesgo asociados a la FA	50
Tabla V. Características clínicas y ecocardiográficas.....	51
Tabla VI. Características Bioquímicas de los pacientes con FA.....	52
Tabla VII. Diferencias en las concentraciones del FvW por tipo de FA.....	59
Tabla VIII. Regresión lineal múltiple de los FR asociados a la FA.....	65
Figura 1. Trazo electrocardiográfico de una FA y un ritmo sinusal.....	16
Figura 2. Modelo Celular de la coagulación.....	19
Figura 3. Mecanismo de acción de la acenocumarina.....	29
Figura 4. Frecuencia de los 3 tipos de FA.....	47
Figura 5. Ecocardiograma transtorácico de un paciente con FA.....	47
Figura 6. Calificación del CHADS2 en los pacientes con FA.....	53
Figura 7. Estratificación de riesgo tromboembólico (CHADS2).....	54
Figura 8. Calificación del CHA2DS2Vasc en los pacientes con FA.....	55
Figura 9. Estratificación de riesgo tromboembólico (CHA2DS2Vasc).....	55
Figura 10. Estratificación de riesgo de sangrado (HASBLED).....	56
Figura 11. Concentraciones plasmáticas del FvW en la FA.....	57
Figura 12. Concentraciones del FvW en los 3 tipos de FA	58
Figura 13. Correlación entre edad y el FvW.....	59
Figura 14. Efecto de grupo sanguíneo ABO sobre el FvW.....	60
Figura 15. Correlación entre el VPM y el FvW	61
Figura 16. Correlación entre el tamaño de la AI y el FvW.....	62
Figura 17. Correlación entre FvW y CHA2DS2Vasc.....	63
Figura 18. Correlación entre FvW y CHADS2.....	63
Figura 19. DD en pacientes con FA sin acenocumarina.....	66
Figura 20. DD en pacientes con FA con acenocumarina.....	66

VI.INTRODUCCIÓN

La Fibrilación Auricular (FA) es la arritmia más común en la práctica clínica y es la causa más frecuente de consulta médica y hospitalizaciones debido a un trastorno del ritmo. Así mismo, es la principal causa de embolismo y Enfermedad Vascul ar Cerebral (EVC); su presencia incrementa el riesgo de insuficiencia cardíaca y muerte en forma significativa.

La FA es una condición generalmente asintomática. Para el diagnóstico se requiere un electrocardiograma de 12 derivaciones y para valorar la presencia de patología cardíaca estructural se requiere un ecocardiograma transtorácico.

Algunos de los factores de riesgo más relevantes para desarrollar tromboembolismo en la FA son: edad, sexo femenino, hipertensión arterial, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca e historia previa de tromboembolia.

Los mecanismos fisiopatológicos que subyacen la formación de trombos en la FA es consecuencia de un estado protrombótico favorecido por la triada de Virchow: estasis, disfunción endotelial y estado de hipercoagulabilidad. La alteración de la mecánica contráctil en la FA conlleva a una *estasis* sanguínea. La participación de la *disfunción endotelial*, se ha evaluado con el aumento en las concentraciones de biomarcadores como el FvW y la *hipercoagulabilidad* con el aumento en las concentraciones plasmáticas de marcadores de activación plaquetaria como el DD.

El Factor de von Willebrand (FvW) es una glicoproteína sintetizada en las células endoteliales. Se ha establecido como un índice de disfunción endotelial. En caso de una lesión endotelial, el FvW sufre un cambio conformacional que permite la adhesión y agregación de las plaquetas, y aumenta la sensibilidad a la trombina y se asocia con riesgo de un EVC en la FA.

El Dímero D (DD) es un producto de la degradación de la fibrina. Los niveles están incrementados en pacientes con FA no valvular y se asocian con formación del trombo auricular y un riesgo mayor de embolismo.

El proceso de disfunción endotelial y la hipercoagulabilidad como predisponentes de trombosis hace posible el que ciertos biomarcadores tengan el potencial de estratificar el riesgo para la prevención y diagnóstico y la determinación de este tipo de biomarcadores puede realizarse mediante ELISA.

El propósito de identificar los sistemas biológicos involucrados en el proceso trombótico, permite determinar la magnitud que muestran estos biomarcadores y correlacionar sus concentraciones séricas para conocer el riesgo, establecer prevención primaria, secundaria y tener más elementos para determinar el tratamiento de esos casos. Actualmente hay 2 escalas de estratificación de riesgo de EVC: CHADS2 y CHA2DS2Vasc.

La mayoría de las estrategias actuales para la prevención del EVC se basa en tratar el estado protrombótico presentes en la FA. Se ha demostrado que el tratamiento anticoagulante es más eficaz que el placebo o los antiagregantes plaquetarios para prevenir las complicaciones tromboembólicas de la FA. Existe discrepancia en la literatura acerca de si la terapia anticoagulante modifica los niveles del DD y los niveles de FvW en los pacientes con FA.

La Acenocumarina es un anticoagulante derivado de la cumarina, cuyo mecanismo de acción es ser antagonista de la vitamina K e inhibir la enzima epóxido reductasa, una enzima que se requiere para la reducción de la forma oxidada de la vitamina K. La vitamina K reducida es un cofactor en la carboxilación de los factores de coagulación II, VII, IX y X. El efecto del acenocumarina es una inhabilitación de la función de los factores de la coagulación, por lo que reduce significativamente los niveles plasmáticos de la trombina y por ello se asocia a una disminución de los biomarcadores de disfunción endotelial (FvW) y de trombosis (DD). Sin embargo, es infrutilizada.

VII. MARCO TEÓRICO

1. FIBRILACIÓN AURICULAR

1.1 DEFINICIÓN

La Fibrilación Auricular (FA) es una taquiarritmia supraventricular caracterizada por una activación auricular rápida, entre 400 y 700 ciclos por minuto, de forma desorganizada, con el consecuente deterioro de la función mecánica auricular. En el electrocardiograma (ECG) se caracteriza por la ausencia de onda P y la presencia de oscilaciones rápidas u ondas fibrilatorias (ondas f) que varían en forma, tamaño e intervalo. (1)

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

La fibrilación auricular es la arritmia más común en la práctica clínica y es la causa más frecuente de consulta médica y hospitalizaciones debido a un trastorno del ritmo. Así mismo, es la principal causa de embolismo y Enfermedad Vascul ar Cerebral (EVC); su sola presencia incrementa el riesgo de insuficiencia cardíaca y muerte en forma significativa. (2)

La FA constituye un grave problema de salud pública con un gran impacto en los costos sanitarios. (3) Según los estudios actuales, afecta 1 a 2 % de la población general y para el 2020, 9 millones de norteamericanos padecerán FA y 16 millones para el 2050. De acuerdo a las estimaciones de Framingham, 1 de cada 4 personas entre 40 y 49 años padecerá FA a lo largo de su vida y aproximadamente 1 de cada 6 personas si no presenta en su evolución infarto de miocardio ni insuficiencia cardíaca. (4)

En pacientes con un Evento Vascul ar Cerebral (EVC) agudo, el monitoreo Holter de 24 horas puede identificar la arritmia en uno de cada 20 individuos, sin embargo, los enfermos con esta arritmia pueden permanecer asintomáticos (FA Silente), por lo que se ha considerado que la prevalencia real está más cerca del 2% de la población (4).

La prevalencia de la FA aumenta con la edad, de < 0.1 % en individuos menores de 55 años a 5.9% en aquellos ≥ 65 años y en individuos ≥ 80 años, este porcentaje se estima entre 7.3 y 15% (5,6). El riesgo de sufrir FA a lo largo de la vida es aproximadamente 25% en las personas que han alcanzado la edad de 40 años. (7)

La prevalencia e incidencia de FA en poblaciones no caucásicas no está bien estudiada, sin embargo, la incidencia de FA parece seguir una tendencia a la alza. (7) En México, de acuerdo al registro mexicano de fibrilación auricular (ReMeFA), en el Instituto Nacional de Cardiología, la FA representa 27.45 % de las consultas de urgencias, 6.3 % de la consulta clínica y 14 % de los egresos hospitalarios como diagnóstico primario o asociado con alguna cardiopatía (8).

El aumento de la prevalencia de la fibrilación auricular probablemente sea multifactorial. El aumento de la vida media de la población debido a una mejor prevención cardiovascular tanto primaria como secundaria, combinada con los avances en el manejo de las enfermedades cardiovasculares como el infarto de miocardio, ha llevado a un mayor número de pacientes supervivientes con disfunción sistólica ventricular izquierda y de edad más avanzada. (8)

Respecto al sexo, los varones están afectados más frecuentemente que las mujeres, sin embargo, las mujeres tienen mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas (7)

1.3 CLASIFICACIÓN DE LA FA

La FA tiene una presentación clínica y heterogénea, lo que ha dado lugar a diversas propuestas para su clasificación. Algunos clasifican la FA de acuerdo a su forma de presentación, otras en base a estudio de la actividad eléctrica de las aurículas; sin embargo, ninguna de ellas ha logrado abarcar la totalidad de sus formas o características. (1)

1.3.1 Fibrilación Auricular No Valvular

La FA se puede clasificar en “Valvular” y “No Valvular”. No existe definición uniforme de éstos términos. Sin embargo, FA No Valvular (FANV) se utiliza para dar a entender que la fibrilación no está relacionada con una enfermedad valvular y por otro lado, la FA Valvular se debe a una enfermedad valvular reumática (principalmente, estenosis mitral) o a una prótesis de la válvula aorta (9).

1.3.2 Tipos de fibrilación Auricular

En base a la duración de los episodios de FA, las Guías AHA/ACC/HRS 2014 distinguen 4 tipos: (10)

- I. *FA Paroxística*. FA que termina de forma espontánea o con la intervención dentro de los 7 días de la aparición (habitualmente en las primeras 48 horas).
- II. *FA Persistente*: FA sostenida que se mantiene por más de 7 días o es necesaria la cardioversión (eléctrica o farmacológica).
- III. *FA Persistente de larga duración*: es aquella que ha durado un año o más al momento en que se decide adoptar una estrategia de control del ritmo y
- IV. *FA Permanente*. FA continúa por > 12 meses de duración y cuando se ha producido una decisión conjunta por parte del paciente y el médico de cesar nuevos intentos para restaurar y / o mantener el ritmo sinusal. (10).

1.4 FACTORES DE RIESGO

Algunos de los factores asociados a un riesgo mayor de FA son: incremento de la edad, sexo femenino, hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, infarto agudo al miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca (IC), enfermedad

pulmonar obstructiva crónica, cirugía cardiotorácica, tabaquismo, alcoholismo, hipertiroidismo, incremento de la presión de pulso e historia familiar. (11, 12)

Como se ha revisado, uno de los factores de riesgo es la edad, ya que el envejecimiento de la población se asocia a un incremento progresivo de la prevalencia de FA (13)

El riesgo de padecer FA es superior en varones que en mujeres. Según el estudio Framingham, los varones tienen 1.5 veces más riesgo de FA que las mujeres por razones que hasta ahora se desconocen y el aumento de la prevalencia se observa de forma más significativa en varones. (13)

La Hipertensión Arterial Sistémica (HAS) aumenta el riesgo de FA 1.5 veces en varones y 1.4 veces en mujeres. Sin embargo, debido a su alta prevalencia, es el factor de riesgo que más causa FA en la población (14%). (13)

La Diabetes Mellitus (DM) confiere un riesgo de FA de 1.4 veces y 1.6 veces superior en varones y mujeres respectivamente. Su valor predictivo independiente parece menor que otros factores como la edad, la hipertensión o haber tenido un ictus previamente. Dado que su valor predictivo de tromboembolia parece mayor en pacientes de bajo riesgo, se ha especulado que podría estar asociado a un EVC no cardioembólico. (13)

La Obesidad es un factor independiente que produce aumento de riesgo de FA de 1.5 veces tanto en varones como en mujeres. (13)

En pacientes con Enfermedad Reumática (FA Valvular) el riesgo de EVC es 5 veces mayor al de aquellos con FA no valvular. (11)

1.5 FISIOPATOLOGÍA

En la fisiopatología de la fibrilación auricular entran en juego múltiples factores. Algunos de ellos serán disparadores, otros darán el sustrato para la persistencia de la arritmia o bien factores asociados que ofrecen condiciones favorables para que esta se origine. (1)

Dentro de los mecanismos de producción de la arritmia se describen 3 factores: auriculares estructurales, mecanismos electrofisiológicos y predisposición genética. (14)

1.5.1 Factores auriculares

Cualquier cardiopatía estructural (Insuficiencia cardiaca, infarto agudo al miocardio, hipertrofia del ventrículo izquierdo, entre otras) puede llevar a la remodelación lenta y progresiva del tejido auricular. El proceso de remodelación inicia con la proliferación y diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos, que incrementan el depósito de tejido conjuntivo y consecuentemente la fibrosis. Tras establecerse la fibrosis se produce una disociación eléctrica entre los haces musculares, la heterogeneidad de la conducción local y la constitución de múltiples circuitos pequeños de reentrada. (14)

1.5.2 Mecanismos electrofisiológicos

El mecanismo de reentrada se ha propuesto como una teoría de múltiples ondas, la cual sostiene que la FA se perpetúa debido a la conducción continua de una serie de ondas independientes que se propagan sin orden aparente por el músculo auricular; dichos frentes de onda interactúan entre sí de modo que producen fracturas y nuevos frentes de onda o colisiones y fusiones que reducen su número, pero al no descender de un número crítico son suficientes para mantener la arritmia. (15)

1.5.3 Predisposición Genética

Se han identificado numerosos síndromes cardíacos hereditarios asociados a la FA: síndrome de QT largo, síndrome de QT corto, síndrome de Brugada, miocardiopatía hipertrófica, hipertrofia ventricular izquierda anormal asociada con mutaciones del gen *PRKAG*, mutaciones del gen que codifica al péptido natriurético auricular, mutaciones de pérdida de función en el gen del canal cardíaco de sodio *SCN5A25*, alteración en la función de los canales cardíacos de potasio, o presencia de algunos *loci* genéticos que se encuentran próximos a los genes *PITX2* y *ZFHX3*. Todos estos trastornos se caracterizan por la presencia de FA asociada a una alteración mecánica o electrofisiológica en la aurícula izquierda. (7)

Un hallazgo importante en los pacientes con FA es la presencia de dilatación de las aurículas. La FA condiciona y favorece la recurrencia y la persistencia de la misma, a través de un mecanismo denominado remodelación auricular; estas anomalías estructurales pueden alterar de forma heterogénea la conducción y/o refractariedad del impulso, generando un sustrato arritmogénico. (1)

1.6 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La FA es una condición generalmente asintomática; cuando produce síntomas, éstos suelen ser muy inespecíficos, tales como: fatiga, palpitaciones, hipotensión, síncope o insuficiencia cardíaca. (10) La Sociedad Europea del Ritmo Cardíaco (*European Heart Rhythm Association* o EHRA) proporciona una herramienta clínica simple para evaluar a magnitud de los síntomas durante la FA (12):

- Grado I: sin síntomas.
- Grado II síntomas leves, la actividad diaria normal no está afectada.
- Grado III: síntomas graves, la actividad diaria normal está afectada.
- Grado IV: síntomas incapacitantes, se interrumpe la actividad diaria normal. (12)

El curso clínico de la FA progresa desde episodios cortos y raros hacia eventos más frecuentes y prolongados. Solo una pequeña proporción de pacientes sin enfermedades que favorezcan la FA permanecen en la modalidad de paroxística durante varias décadas (2-3%). (12)

1.7 DIAGNÓSTICO

1.7.1 Electrocardiograma

Para el diagnóstico de la fibrilación auricular se requiere un electrocardiograma de 12 derivaciones o un trazo de electrocardiograma (monitoreo Holter de 24 horas, prueba de esfuerzo o tira de ritmo de al menos 30 segundos) donde se observa un registro auricular desorganizado y de muy alta frecuencia (más de 400 latidos por minuto) que muestre intervalos R-R absolutamente irregulares y ausencia de ondas *p* definidas, que característicamente da origen a las denominadas ondas “f”. (7) Figura 1.

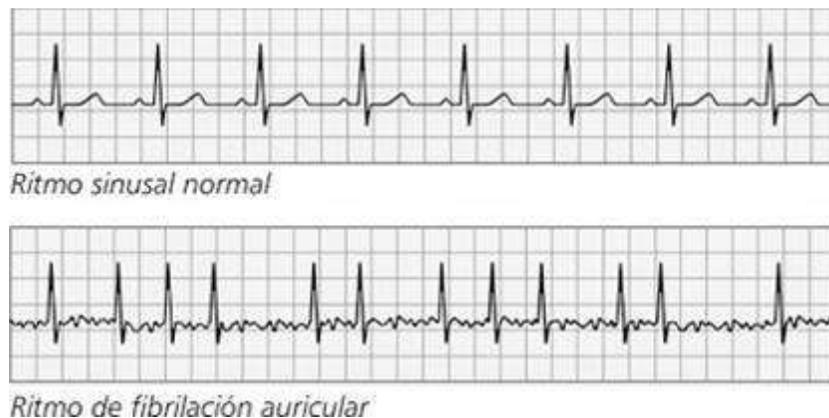


Figura 1. Trazo electrocardiográfico de una FA y un ritmo sinusal

1.7.2 Ecocardiograma

Son dos las indicaciones para realizar un ecocardiograma en la FA: 1) valorar una patología cardíaca estructural y 2) trombos intracavitarios, por lo cual existen dos tipos de ecocardiografía: transtorácica (a través del tórax) y transeofágica (a través del esófago). (1)

El ecocardiograma transtorácico (ETT) en sus 2 modalidades (modo M y bidimensional) evalúa el tamaño y volumen de ventrículos y aurículas; además permite valorar las características físicas de las válvulas intracardiacas y algunas porciones de los grandes vasos. (7) También, evalúa parámetros de tipo funcional, puesto que el efecto Doppler (cambio en la frecuencia del sonido recibido cuando el emisor y/o receptor se mueven uno respecto del otro) calcula la velocidad de las estructuras en movimiento. (16) La valoración de la función sistólica del ventrículo izquierdo (VI) se mide a través de la fracción de eyección (fracción total de volumen del VI al final de la diástole que es expulsado en la sístole). La fracción de eyección del VI (FEVI) se considera normal cuando es mayor al 50% (16)

Por otro lado, el ecocardiograma brinda información sobre el tamaño de la aurícula izquierda (AI), ya que este parámetro es considerado como un marcador de riesgo de eventos cardiovasculares adversos y es conocido su valor pronóstico en la aparición de FA. (16)

El Ecocardiograma transesofágico (ETE): es una técnica más sensible y específica para detectar trombos como una fuente potencial de embolia sistémica en la FA; puede identificar características asociadas con un aumento del riesgo de formación de trombos en la AI, incluyendo la velocidad de flujo reducida LAA, contraste LA espontánea, y ateroma aórtico. (17).

1.8 COMPLICACIONES

La mortalidad en pacientes con FA se ha reportado 2.5 veces más alta que en la población general, con un riesgo relativo de muerte más alto en mujeres que en hombres (18).

Dentro de los episodios cardiovasculares asociados a la FA se encuentran: embolismo sistémico, insuficiencia cardiaca, hospitalizaciones, así como disminución de la calidad de vida del paciente (7). Sin embargo, la implicación clínica más relevante de la FA es el rol que desempeña como causante de un *estado protrombótico* y desencadenante de un Evento Vascular Cerebral (EVC) (6, 19).

2. ESTADO PROTROMBOTICO

2.1 DEFINICIÓN

El estado protrombótico describe a toda situación que puede ser heredada o adquirida, aguda o crónica, en la que existe la posibilidad de que se desencadene la formación de coágulos en un momento y lugar inapropiados, originando eventos oclusivos arteriales y venosos mediante la formación de un trombo. En la fibrilación auricular se describe una hemostasia y una coagulación anormal. (20)

2.2 HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN

La hemostasia es un mecanismo fisiológico para mantener en un estado líquido a la sangre. La coagulación de la sangre es un proceso complejo que previene la pérdida de sangre y que es mediada por componentes celulares y proteínas plasmáticas solubles, en respuesta a un daño vascular. (21) Las superficies celulares, plaquetas, células endoteliales, fibroblastos y monocitos juegan un papel muy importante dentro de la coagulación. Por una parte

proporcionan los factores esenciales que normalmente no están presentes en el plasma y por otra proveen una superficie para el ensamblaje de los complejos enzima-cofactor y su interacción con los sustratos para formar el coágulo de fibrina. (22)

La coagulación sanguínea se produce en tres etapas interrelacionadas: de iniciación, de amplificación y de propagación. (Figura 2)

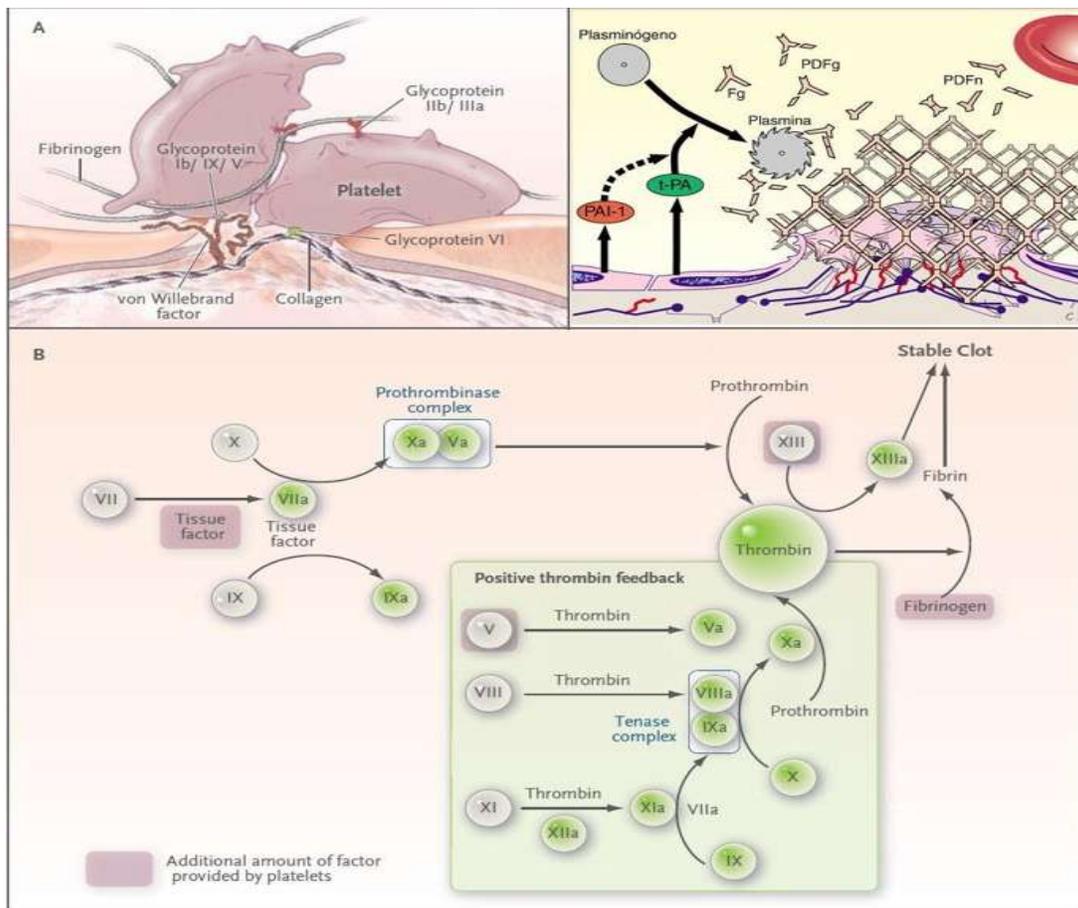


Figura 2. Modelo Celular de la Coagulación

La *fase de iniciación*, que tiene lugar a nivel de células productoras de FT, como fibroblastos o monocitos y conlleva la generación de los factores Xa, IXa y pequeñas cantidades de trombina, suficientes para iniciar el proceso. La *fase de amplificación* se traslada a la superficie de las plaquetas, que son activadas por la trombina generada y acumulan factores y cofactores en su superficie, permitiendo el ensamblaje necesario para

que tengan lugar las reacciones enzimáticas. Finalmente, en la *fase de propagación*, las proteasas se combinan con los cofactores en la superficie plaquetaria, promoviendo la generación de grandes cantidades de trombina que favorecen la formación de fibrina y su ulterior polimerización para constituir un coágulo estable (22).

Por otro lado, la fibrinólisis es un mecanismo encargado de remover los coágulos intravasculares para impedir la trombosis. El efector final de este sistema es la plasmina, que degrada la fibrina en productos de degradación (PDF y dímero D). (23) La plasmina es producida a partir de un precursor inactivo, el plasminógeno, por acción de los activadores del plasminógeno, como el activador tisular (t-PA). Este activador de la plasmina se ve inhibido por acción del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI) (22).

El sistema de coagulación asegura la eficacia hemostática, mientras que el sistema fibrinolítico actúa como regulador del sistema de la coagulación, eliminando la fibrina no necesaria para la hemostasia. La hemostasia siempre depende del equilibrio entre ambos sistemas, este equilibrio es perfecto en personas sanas. La alteración de alguno de los componentes de la coagulación o su desequilibrio provoca la aparición de un estado protrombótico. (22)

2.3 VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO (VPM)

El volumen plaquetario medio es el significado geométrico del volumen plaquetario en un sistema tecnológico de impedancia. Es un indicador de la activación plaquetaria y se ha reportado que aumenta en el infarto agudo de miocardio y los síndromes coronarios agudos. También se ha relacionado con mortalidad más elevada después del infarto de miocardio. (24)

No se ha descrito un rango de volumen plaquetario normal, sin embargo, algunos estudios sugieren como normal un volumen plaquetario entre 7.2 y 11.7 fL, y un paciente con volumen plaquetario medio mayor a éste debe ser cuidadosamente evaluado, ya que las

plaquetas grandes son metabólicas y enzimáticamente más activas que las pequeñas y tienen alto potencial trombótico debido al aumento del tromboxano A2 y B2 por unidad/volumen y a la expresión del receptor de la glicoproteína IIb-IIIa. (24)

2.4 BIOMARCADORES

Los biomarcadores son sustancias que indican un estado bioquímico, fisiológico o morfológico. Es decir son indicadores que pueden medirse objetivamente, con lo cual podemos conocer si un proceso biológico es normal o patológico. (25)

El propósito de identificar los sistemas biológicos involucrados en el proceso de enfermedad trombótica, permite determinar la magnitud que muestran estos biomarcadores y correlacionar sus concentraciones séricas para conocer el riesgo, establecer prevención primaria y secundaria y tener más elementos para determinar el tratamiento de esos casos. La mayoría de las estrategias actuales para la prevención del EVC se basa en tratar el problema del estado protrombótico presente en la FA (25).

La determinación de este tipo de biomarcadores puede realizarse mediante técnicas de laboratorio como lo es el *Inmunoensayo por Absorción Ligado a Enzima*, conocido por sus siglas en inglés como ELISA (26).

2.4.1 Inmunoensayo por Absorción Ligado a Enzima

El inmunoensayo por absorción ligado a enzima (ELISA) es una técnica basada en la detección de antígenos inmovilizados en una fase sólida, mediante anticuerpos que producen una reacción cuyo producto se mide por espectrofotometría (26).

Existen diferentes tipos de ELISA: directo o simple de 2 capas, indirecto y ELISA tipo sándwich (26).

El ELISA tipo sándwich es una variante que combina la especificidad de los anticuerpos con la sensibilidad de la reacción enzimática; consta de varias fases: inicia donde se fija el anticuerpo específico del agente a determinar en una fase sólida, se realizan lavados para eliminar anticuerpos que no se fijaron, seguido de la adición de la muestra con el agente problema con lavados posteriores para eliminar el agente no fijado, posteriormente, se agrega un segundo anticuerpo específico para el agente a determinar pero con epítotope diferente al anticuerpo inicial, se conjuga con una enzima que reacción con el agente y se realizan lavados para que reaccionara el agente, además se realizan lavados para eliminar anticuerpos no marcados, finalmente se adiciona un sustrato sobre el cual actúa la enzima, la cual da un producto colorido que permite la lectura por colorimetría a través de un lector de ELISA (26).

2.5 ESTADO PROTROMBÓTICO EN LA FA

El estado protrombótico en la fibrilación auricular es favorecido 3 mecanismos interdependientes conocidos como la “triada de Virchow”: estasis sanguínea, disfunción endotelial y estado de hipercoagulabilidad. (27, 28)

2.5.1 Estasis Sanguínea

La alteración de la mecánica contráctil en la FA conlleva a una *estasis* sanguínea, la cual es una alteración en la pared vascular y endocárdica acompañada de cambios en las características del flujo sanguíneo, lo cual se ha podido estudiar a detalle mediante una ecocardiografía transesofágica (20).

El movimiento continuo de sangre evita la acumulación de factores hemostáticos y plaquetarios activados en un sitio específico y además, es necesario para mantener la fuerza de rozamiento del endotelio arterial o venoso; un factor clave para mantener la funcionalidad endotelial adecuada. (29)

2.5.2 Disfunción Endotelial

La disfunción endotelial puede definirse como un desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias activas de origen endotelial que predispone a la inflamación, la vasoconstricción y el incremento de la permeabilidad vascular y que puede facilitar el desarrollo de arterioesclerosis, agregación plaquetaria y trombosis. (30)

El endotelio es un órgano con funciones autócrina, parácrina y endócrina. Reviste la superficie interna de los vasos y se reconoce su participación en la regulación del líquido intracelular, la permeabilidad vascular, modulación del tono vascular focal y la angiogénesis. Protege la pared arterial frente al desarrollo de lesiones y contribuye a la homeostasis vascular a través del control continuo de los estímulos que recibe y la adaptación de su estado funcional. (30)

La participación de la disfunción endotelial, se ha evaluado con el aumento de algunos marcadores plasmáticos, tales como el Factor de von Willebrand (FvW), la Selectina P (P-Sel) y el Inhibidor del Activador del Plasminógeno tipo 1 (PAI-I). (31)

2.5.2.1 Factor de von Willebrand (FvW)

El Factor de Von Willebrand es una glicoproteína que transporta y protege al factor VIII de la coagulación y es una molécula que media la adhesión inicial de plaquetas al subendotelio (32). El FvW facilita la adhesión de las plaquetas al ligarse al complejo proteico Ib-IX-V, posteriormente la glicoproteína $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ permite la agregación plaquetaria en el sitio de la lesión y en consecuencia se activa la coagulación.

El FvW se sintetiza en las células endoteliales y plaquetas como un propéptido, después sufre una dimerización y posteriormente una polimerización para finalmente ser escindida por la proteasa ADAMTS-13, en multímeros de tamaño variable (33, 34).

Se ha establecido al FvW como un índice de disfunción endotelial (20). En condiciones normales este factor no interactúa con las plaquetas, sin embargo, en caso de una lesión endotelial, el vWF sufre un cambio conformacional que permite la adhesión y agregación plaquetaria con la consecuente activación de la coagulación y aumenta la sensibilidad a la trombina (31). Las concentraciones plasmáticas elevadas del vWF se asocian con un mayor riesgo de un EVC en la FA (31, 35).

La media de las concentraciones plasmáticas del FvW es de 100 IU/dl, pero la población tiene una distribución amplia, donde el 95% de los valores oscila entre 50 IU/dl y 200 IU/dl (36, 37).

Las concentraciones plasmáticas del FvW se ven afectadas por el grupo sanguíneo ABO. Los individuos del grupo O tienen niveles plasmáticos 25% más bajos que los no-O (A, B y AB). (36) El mecanismo por el cual el grupo ABO determina los niveles plasmáticos de FvW no ha sido bien establecida. (38)

2.5.3 Trombosis o Hipercoagulabilidad

La Hipercoagulabilidad se refiere a un aumento en el riesgo de trombosis por una estimulación de los mecanismos protrombóticos como el aumento en los niveles plasmáticos del DD. (39)

2.5.3.1 Dímero-D (DD)

El Dímero D es un producto de la degradación de la fibrina que es formado por la acción secuencial de plasmina (39) como resultado de la trombogénesis y la fibrinólisis (40).

El DD está formado por dos monómeros adyacentes unidos por un enlace de cadena cruzada. Es formado por la acción secuencial de tres enzimas: trombina, Factor XIIIa y

plasmina. Primero, la trombina escinde al fibrinógeno produciendo monómeros de fibrina. (39) Segundo, la trombina activa al factor XIII, catalizando la formación de enlaces covalentes entre los dominios D en la fibrina polimerizada. Tercero, la trombina fragmenta al plasminógeno generando la plasmina, la cual escinde las uniones cruzadas de la fibrina, liberando productos de la degradación de la fibrina y exhibiendo el antígeno del DD. (41)

El antígeno del DD puede existir tanto sobre los productos de la degradación de la fibrina derivados de la fibrina soluble, antes de la incorporación de un gel de fibrina, como sobre la fibrina trenzada que forma el coágulo degradado por la plasmina. (41)

Las concentraciones plasmáticas del Dímero-D (valores normales <300 ng/ml) son un índice de activación de fibrina en la circulación y son un marcador de formación de trombos. (42)

Los niveles del DD están incrementados en pacientes con FA y se asocian con formación del trombo auricular y un riesgo mayor de embolismo (40, 43), es por ello que se utiliza como un biomarcador de trombosis o hipercoagulabilidad en el EVC y la preeclamsia, entre otros (39).

El tratamiento con fármacos anticoagulantes, como los derivados de la cumarina (acenocumarina y warfarina) disminuyen los niveles plasmáticos del DD, debido a que al inhibir los 4 factores de la coagulación, inhiben la formación de trombina, la cual es necesaria para la formación de fibrina (44)

3. ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO

El tratamiento de la FA está encaminado a una intervención integral en tres aspectos importantes: prevención del tromboembolismo, control del ritmo cardíaco (frecuencia cardíaca) y control de las enfermedades subyacentes (hipertensión arterial, diabetes

mellitus, cardiopatía estructural, entre otras). La prevención del riesgo tromboembólico es la intervención médica que más repercusión positiva tiene sobre el pronóstico a largo plazo en el paciente con FA. (12)

Los factores de riesgo más relevantes para desarrollar tromboembolismo en la FA son: edad avanzada, valvulopatía cardíaca, historia previa de tromboembolismo, insuficiencia cardíaca (IC), sexo femenino, hipertensión arterial (HAS) y diabetes mellitus (DM). (11) Es por ello que una manera útil para determinar el riesgo de tromboembolismo en la FA es la aplicación de alguna escala de estratificación de riesgo como: la CHADS₂, o la CHA₂DS₂-VASc. (45)

3.1 ESCALA DE RIESGO CHADS₂

La escala CHADS₂ se basa en un sistema de puntuación donde se asignan 2 puntos al antecedente de un EVC y 1 punto a cada una de las siguientes condiciones: edad > 75 años, hipertensión, diabetes o insuficiencia cardíaca. (45)

3.2 ESCALA DE RIESGO CHA₂DS₂Vasc

El CHA₂DS₂Vasc, incorpora otros factores de riesgo y asigna 2 puntos al antecedente de EVC y a pacientes \geq 75 años de edad y 1 punto a cada una de las siguientes condiciones: edad 65-74 años, hipertensión, diabetes, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular (infarto del miocardio, placa aórtica, enfermedad arterial periférica) y sexo femenino. (45)

La escala CHADS₂ es fácil de aplicar, pero desafortunadamente tiene un valor predictivo moderado para predecir un EVC. En cambio la escala de riesgo CHA₂DS₂-VASc, es más completa y eficaz para determinar el riesgo (mejor valor predictivo), pero al ser más extensa, tiene una aplicación práctica cotidiana limitada. (45)

Basados en estas escalas de estratificación, los pacientes se clasifican en 3 tipos de riesgo:

- *Riesgo bajo*, pacientes con puntuación de 0, en quienes solo se recomienda el ácido acetilsalicílico (ASA) o ningún tratamiento.
- *Riesgo intermedio*, pacientes con puntuación igual a 1, a quienes se recomienda ácido acetilsalicílico (ASA) o anticoagulación oral (cumarínicos)
- *Riesgo alto*, pacientes con 2 puntos o más, que deben ser anticoagulados con cumarínicos a menos que existan contraindicaciones. (45)

- **TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO**

La piedra angular en el tratamiento con pacientes con FA es la trombopprofilaxis y se debe establecer para cada paciente, según el riesgo de EVC. (6)

4.1 ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

4.1.1 Ácido Acetil Salicílico

El ácido acetil salicílico es un antiagregante plaquetario y es una opción en el tratamiento del riesgo tromboembólico en FA. Su uso es amplio, debido a la facilidad de su administración y bajo costo; pero existe la creencia de que hay menor riesgo de eventos hemorrágicos, en especial en los pacientes con edad avanzada, sin embargo, la tasa de sangrado asociada con este grupo de fármacos ha sido similar al de los anticoagulantes orales, con la desventaja de que la reducción del riesgo de tromboembolismo es inferior al de los anticoagulantes. (46)

El uso del ácido acetilsalicílico es una alternativa adecuada solo en pacientes con CHADS2 ≤ 1 , pero se debe favorecer no dar nada en pacientes con puntuación igual a 0 y preferir los

ACO como tratamiento en los pacientes con FA y un CHADS2 con puntuación igual a 1, más que apoyar el uso del antiagregante plaquetario. (46)

4.1.2 Clopidogrel

El clopidogrel es un antiagregante plaquetaria, ya que inhibe la unión del difosfato de adenosina (ADP) al receptor plaquetario y la subsecuente activación del complejo GP IIb-IIIa, mediada por el ADP, con la consecuente inhibición de la agregación plaquetaria.

En el tratamiento antitrombótico de la FA, el clopidogrel como monoterapia, no está bien estudiado, aunque podría ser aceptable cuando exista alergia al ácido acetilsalicílico, pero no se justifica en ausencia de esta condición. (46)

La terapia antiplaquetaria dual (clopidogrel más ácido acetilsalicílico) ha demostrado ser una alternativa aceptable en los pacientes con riesgo elevado ($\text{CHADS2} \geq 2$) cuando exista contraindicación para el uso de los anticoagulantes orales, pero debe recordarse que el nivel de protección es inferior y el riesgo de sangrado es superior al del uso de cumarínicos. (46)

4.2 ANTICOAGULANTES ORALES

Los anticoagulantes orales (ACO), son antagonistas de la vitamina K (AVK). Debido a que son derivados de la cumarina, también se les denomina cumarínicos, e incluye: warfarina, acenocumarina y dicumarol. Estos fármacos se han utilizado por largo tiempo como tratamiento anticoagulante y su efectividad está ampliamente demostrada. En múltiples ensayos clínicos ha quedado de manifiesto su utilidad en la prevención primaria y secundaria de émbolos en pacientes con FA (47). En el IMSS, la acenocumarina es un fármaco aprobado para reducir el riesgo tromboembólico en pacientes con FA.

4.2.1 Acenocumarina

La Acenocumarina es un anticoagulante oral cuyo mecanismo de acción es actuar como antagonista de la vitamina K ya que inhibe la enzima epóxido reductasa, una enzima que se requiere para la reducción de la forma oxidada de la vitamina K (figura 3); la vitamina K reducida es un cofactor de la gama carboxilación de los factores de coagulación II, VII, IX y X, así como de la proteína C y la proteína S; es por ello que el efecto final es la inactivación de estos factores de la coagulación. La dosis habitual de la acenocumarina en pacientes con Fibrilación Auricular No Valvular es de 1-8 mg/día. (48)

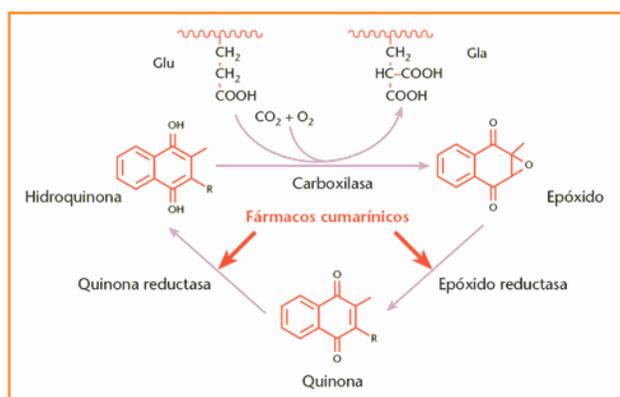


Figura 3. Mecanismo de acción de la acenocumarina

La acenocumarina inhabilita la función de los factores de la coagulación en diferentes momentos: factor VII (6 horas), factor IX (24 horas), Factor X (36 horas) y Factor II o protrombina (48 horas); Proteína C y proteína S (30 horas). Debido a la vida media prolongada de algunos de estos factores de la coagulación, el efecto antitrombótico completo, se alcanza varios días después de haber iniciado el tratamiento con el fármaco. (48)

El principal efecto adverso de la acenocumarina es el sangrado, este riesgo se correlaciona con la cifra funcional de protrombina (II) y trombina (X) que puede manifestarse en forma de hemorragias menores (gingivorragia o epistaxis) o como episodios más severas con hematuria, melena o hemorragia cerebral (49). A pesar de que este riesgo de sangrado

puede llegar a ser grave como en la hemorragia intracerebral, donde la tasa promedio anual es de 0.1 - 0.6 %; el riesgo de un EVC secundario a la FA en los pacientes que no reciben dicha terapia es en mucho mayor, con una tasa promedio anual del 7 % (47).

Uno de los principales factores que ayudan a disminuir el riesgo de sangrado por el uso de la acenocumarina es el monitoreo de la intensidad de la anticoagulación mediante el TP (Tiempo de Protrombina) y el INR (Razón Internacional Normalizada). Los pacientes con FA no valvular deben mantener un INR óptimo entre 2.0 y 3.0 para disminuir este riesgo de sangrado. (49)

Los anticoagulantes orales están contraindicados en presencia de sangrado o ante discrasias sanguíneas asociadas con hemorragia o trombocitopenia, hipertensión arterial descontrolada, úlceras o lesiones del tracto gastrointestinal, lesiones del tracto urinario, trauma reciente, alcoholismo crónico e insuficiencia hepática. (47)

4.3 NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES (NACO)

Existe una generación reciente de anticoagulantes denominados Nuevos Anticoagulantes Orales (NACO) para la prevención del EVC en la FA, los cuales se dividen en 2 clases: inhibidores directos de la trombina (Dabigatrán) e inhibidores directos del factor Xa (Rivaroxabán, Apixabán). (53)

En contraposición a los antagonistas de la vitamina K (AVK), los nuevos anticoagulantes orales no bloquean la formación de múltiples factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, estos fármacos bloquean la activación de un único paso en la coagulación. Y a pesar de ser una buena alternativa de anticoagulación, los NACO tienen la desventaja de ser costosos y no han demostrado ser igual o más eficaces que los fármacos cumarínicos, con una incidencia de efectos adversos graves igual. (10, 47)

4.4 EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SANGRADO (HASBLED)

Al igual que en la evaluación del riesgo de tromboembolismo, es recomendable utilizar la escala denominada HAS-BLED, la cual evalúa la presencia de los siguientes factores de riesgo y le asigna un punto a cada uno de ellos: hipertensión, función renal alterada, función hepática alterada, evento vascular cerebral, sangrado, labilidad en el INR, edad avanzada (> 65 años) y fármacos o drogas (alcohol) (46).

Esta escala es útil para ayudarnos a elegir y modular el tratamiento antitrombótico de una manera razonada. Si el paciente tiene puntuación baja (0-2 puntos), el riesgo de sangrado también lo es. A medida que la puntuación es mayor (≥ 3), la posibilidad de sangrado igualmente aumenta y deben preferirse dosis terapéuticas menores de los anticoagulantes orales, así como evitar las terapias múltiples (por ejemplo la asociación de ACO con antiagregantes plaquetarios). (50)

VIII. JUSTIFICACIÓN

La Fibrilación Auricular (FA) No Valvular es una arritmia cardiaca frecuente en la población adulta y el incremento en la expectativa de vida ha condicionado un mayor riesgo de sufrir esta patología. La prevalencia aumenta con la edad y con algunos factores de riesgo como la diabetes, la hipertensión y la obesidad.

Una de las consecuencias clínicas más relevantes de la FA es el rol que desempeña en la formación de trombos a nivel de la aurícula izquierda. Se ha demostrado que se trata de un estado protrombótico con el consecuente desarrollo temprano de una disfunción endotelial y un estado de hipercoagulabilidad, con aumento en las concentraciones sanguíneas de estos biomarcadores, lo cual puede ocasionar la liberación de un embolo y conducir a un Evento Vascular Cerebral.

La cuestión de si los biomarcadores protrombóticos podrían usarse para detectar a pacientes con mayor riesgo trombótico es de suma importancia. El medir estos biomarcadores en pacientes con FA ofrecerá información sobre niveles sanguíneos en población mexicana. Además, permitirá mostrar las diferencias entre las concentraciones plasmáticas de los biomarcadores protrombóticos entre pacientes con y sin acenocumarina.

El beneficio para los participantes en este estudio es una evaluación integral sobre su estado de salud para identificar el riesgo de tromboembolia y orientar sobre las medidas de prevención. Lo anterior, para favorecer la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de la comunidad, que constituye el objetivo central y la razón de los servicios de salud del IMSS.

El presente trabajo permitirá conocer la relación entre 2 biomarcadores (FvW y DD) del estado protrombótico. Además, el uso de anticoagulantes orales, se lleva a cabo por los médicos del IMSS en los 3 niveles de atención, por lo que además, permitirá determinar si existen diferencias en las concentraciones plasmáticas de biomarcadores protrombóticos en pacientes con FA con y sin acenocumarina.

IX.OBJETIVOS

Objetivo general

Contrastar las concentraciones plasmáticas de los biomarcadores protrombóticos en pacientes con y sin acenocumarina. Determinar la diferencia en el riesgo de tromboembolia usando CHADS2 y CHA2DS2Vasc.

Objetivo específicos

- Evaluar las concentraciones plasmáticas de los biomarcadores protrombóticos, FvW (disfunción endotelial) y DD (trombosis), en pacientes con FA No Valvular, en tratamiento con acenocumarina.
- Determinar las concentraciones plasmáticas de los biomarcadores protrombóticos, FvW (disfunción endotelial) y DD (trombosis), en pacientes con FA No Valvular, sin tratamiento anticoagulante.
- Calcular el efecto de los factores de riesgo asociados a la FA, sobre las concentraciones plasmáticas del FvW y el DD.
- Establecer el riesgo de EVC usando las escalas de estratificación CHADS2 y CHA2DS2Vasc.
- Describir las características generales y demográficas de la población de pacientes con FA No valvular.

X. HIPÓTESIS

Las concentraciones plasmáticas de los biomarcadores protrombóticos de pacientes con Fibrilación Auricular no valvular son menores en pacientes con acenocumarina comparados con los que no toman el anticoagulante.

XI.MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO: Transversal Comparativo

- Tipo de investigación: OBSERVACIONAL
- Método de observación: TRANSVERSAL
- Temporalidad: PROSPECTIVO
- Tipo de análisis: COMPARATIVO

Estudio Descriptivo para investigar las concentraciones plasmáticas de 2 marcadores protrombóticos en pacientes con Fibrilación Auricular No Valvular (FANV) que reciben o no tratamiento con acenocumarina.

Para el estudio se formarán 2 grupos de pacientes:

- Grupo A: Pacientes con Fibrilación Auricular que están en tratamiento con acenocumarina.
- Grupo B: Pacientes con Fibrilación Auricular sin tratamiento anticoagulante (pacientes referidos por el Médico Familiar al segundo nivel de atención para iniciar la anticoagulación oral)

POBLACION DE ESTUDIO

Pacientes con FANV documentada por un electrocardiograma y un ecocardiograma transtorácico, que acuden a consulta al Hospital General Regional No. 1 (HGR No.1) del IMSS de Morelia, Michoacán, a los servicios de cardiología, medicina interna o urgencias, durante el periodo de septiembre de 2013 a octubre de 2014, que cumpla con los siguientes criterios de selección.

CRITERIOS DE SELECCION

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Edad \geq 40 años
- Hombre o Mujer
- Con diagnóstico de FANV documentada mediante un electrocardiograma de 12 derivaciones o un estudio Holter de 24 h, más un ecocardiograma transtorácico.
- Con o sin tratamiento con acenocumarina
- Admitidos en la consulta de cardiología, medicina interna o urgencias del HGR-1
- Que deseen participar en el estudio y hayan firmado el consentimiento informado.

CRITERIOS DE NO INCLUSION:

- FA secundaria a valvulopatía mitral o aortica.
- Con un Evento Vascular Cerebral (isquémico o hemorrágico)
- Con Síndrome Coronario Agudo en los últimos 3 meses.
- Cirugía mayor reciente en los últimos 3 meses.
- Enfermedad Inflamatoria Aguda o Crónica.
- Enfermedad Renal Crónica Estadios 4 y 5 (evaluada por una VFG <30 ml/min o una creatinina sérica > 2.3 mg/dl).
- Insuficiencia Cardíaca Severa Aguda (fracción de eyección del ventrículo izquierdo $< 40\%$)
- Con sangrado activo o reciente en los últimos 3 meses.
- Neoplasias

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes que decidan retirarse voluntariamente del estudio.
- Sujetos cuyas muestras no hayan sido almacenadas/congeladas a tiempo por lo que no sea posible garantizar su calidad biológica.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Cálculo del tamaño de la muestra: 72 *pacientes*.

Se calculó con la ecuación de tamaño de muestra para estimar diferencias de medias de la población. (51)

$$n = 2 \left[\frac{(Z_\alpha - Z_\beta) DE}{\mu_1 - \mu_2} \right]^2 \quad \text{Donde:}$$

Z_α = Valor de z relacionado con $\alpha = 0.05$

Z_β = Valor de z relacionado con $\beta = 0.20$

DE = desviación estándar

μ_1 = media de grupo A

μ_2 = media de grupo B

Tras la sustitución de valores (52)

$Z_\alpha = 1.96$

$Z_\beta = -0.84$

DE = 6 ng/ml

$\mu_1 = 37$ ng/ml

$\mu_2 = 33$ ng/ml

$$n = 2 \left[\frac{(2.8) 6}{4} \right]^2$$

$$n = 2 \left[\frac{16.8}{4} \right]^2$$

$$n = 2 \left[\frac{(1.96 - (-0.84)) 6}{37-33} \right]^2$$

$$n = 2 (4.2)^2$$

$$n = 2 (17.64)$$

$$n = 2 \left[\frac{(1.96 + 0.84) 6}{4} \right]^2$$

$$n = 35.28$$

n= 36 personas por grupo

VARIABLES

- *DEPENDIENTE:*

Estado protrombótico (Marcadores de disfunción endotelial y trombosis)

- *INDEPENDIENTE:*

Factores de riesgo asociados a la FA

Tratamiento anticoagulante (acenocumarina)

DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO

A cada paciente que reunió los criterios de selección y aceptó participar en el estudio tras la lectura y firma del consentimiento informado (Anexo 1), se le realizó:

a. Historia Clínica (Anexo 2)

Con un interrogatorio dirigido para conocer antecedentes de cirugía, evento vascular cerebral (EVC) o síndrome coronario agudo (SICA) en los últimos 3 meses; diagnóstico de FA, uso de fármacos anticoagulantes (acenocumarina, warfarina, heparina, enoxaparina o nadroparina) y/o antiagregantes plaquetarios (aspirina, clopidogrel); uso de fármacos antiarrítmicos (amiodarona, propafenona, digoxina); enfermedades concomitantes y tratamientos utilizados para hipertensión arterial (IECA, ARA-II, beta-bloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio), diabetes mellitus, obesidad y dislipidemia (estatinas).

Una exploración física que incluyó una evaluación antropométrica (peso y talla) con los lineamientos establecidos y toma de signos vitales: presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y temperatura.

b. Electrocardiograma

Al término del interrogatorio, a los pacientes se les realizó un electrocardiograma de 12 derivaciones utilizando un Electrocardiógrafo tipo Page Writer Trim II, excepto a aquellos sujetos que contaban con un estudio Holter de 24 horas reciente (no más de 30 días al momento de la cita).

c. Ecocardiograma

Posteriormente, el paciente se pasó al servicio de Ecocardiografía, donde se le realizó un ecocardiograma transtorácico para valorar la estructura de las válvulas mitral y aórtica para descartar una FA Valvular.

El examen ecocardiográfico se llevó a cabo un ecocardiograma de 2 dimensiones (2D) y estudio Doppler utilizando un ecógrafo Philips Medical System (IE33 Matrix) con transductor de 5 MHz. Las mediciones ecocardiográficas y el Doppler se realizaron de acuerdo con las especificaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (SAE). A través de una vista paraesternal en fase telesistólica se midió el tamaño de la aurícula izquierda (AI). La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) se obtuvo por el método de Simpson biplano modificado a partir de la vista apical con visión de cuatro cámaras y el volumen de la AI se calculó por el método área-longitud.

d. Toma de Muestras de Sangre

Se colectaron 14 ml de sangre periférica de una de sus venas antebraquiales, con un ayuno previo de 12 horas. La sangre obtenida se procesó de la siguiente manera:

En un tubo Vacutainer con EDTA se colectaron 4 ml de sangre y se trasladó al laboratorio de análisis clínicos del HGR-1 para su procesamiento y para el análisis de la biometría hemática completa y el grupo sanguíneo utilizando un equipo automatizado Nihon Kodem®.

En un tubo sin anticoagulante se extrajeron 5 ml de sangre para la medición de glucosa, urea, creatinina, ácido úrico y el perfil de lípidos: colesterol total (CT), triglicéridos y colesterol de baja densidad (c-LDL) colesterol de alta densidad (c-HDL) y colesterol de muy baja densidad (c-VLDL), se realizó utilizando el Espectrofotómetro KontroLab del laboratorio de análisis clínicos del HGR-1.

En 2 tubos vacutainer con anticoagulante de citrato se extrajeron 5 ml de sangre: 1 tubo (2.5 ml) se utilizó para la medición de los tiempos de coagulación (TP, TPT e INR) que fue analizado mediante un equipo automatizado Nihon Kodem® en el laboratorio clínico del HGR-1.

El otro tubo con anticoagulante de citrato (2.5 ml) se utilizó para la cuantificación de las concentraciones plasmáticas del FvW y el DD. De esta última muestra sanguínea, se obtuvo el plasma sanguíneo por centrifugación (3000 rpm durante 10 minutos) en el laboratorio del HGR-1 y se hicieron 2 alícuotas de plasma sanguíneo. Posteriormente estas alícuotas se trasladaron mediante una red de frío (a -2° C) al laboratorio de Hemostasia y Biología Vascular de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas donde se congelaron en un refrigerador especial a -70° C hasta su posterior cuantificación.

e. Determinación de Biomarcadores por ELISA

Una vez que se tuvo la muestra completa de los pacientes (n=72), se llevó a cabo el procesamiento de las muestras congeladas, para la determinación de las concentraciones plasmáticas de los biomarcadores mediante la técnica de *Inmunoensayo por Absorción Ligado a Enzima* (ELISA) en el laboratorio de Hemostasia y Biología Vascular de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas. 1 alícuota se utilizó para la cuantificación del FvW y la otra alícuota para el DD.

Determinación del FvW

Para la determinación del Factor de von Willebrand (FvW) mediante ELISA, se preparó la solución de la muestra en el paquete comercial IMUBIND vWF Elisa Kit (American Diagnosis, USA).

Posteriormente se reconstituyeron los estándares de proteína con 1 ml de agua destilada para obtener concentraciones de 0.5 mU/ml, 1 mU/ml, 2 mU/ml, 5 mU/ml y 10 mU/ml, y 2 ml de agua destilada para el estándar de 0 mU/ml. Se diluyeron las muestras de plasma 1:100 con la solución para la muestra y posteriormente se agregaron 100 μ L por cada pozo, se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente y se realizaron 4 lavados (250 μ L por pocillo).

Se preparó la solución para detección del anticuerpo diluyendo la solución de trabajo a una concentración de 1:100. A continuación, se añadieron 100 μ L de la solución de trabajo en cada pocillo, se cubrió con la lámina de acetato y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente.

Posteriormente se procedió a lavado de los pocillos, 4 veces, con la solución de lavado (250 μ L por pocillo). Se añadieron 100 μ L de sustrato a cada pocillo, se cubrió con la lámina de acetato y se incubó durante 20 minutos a temperatura ambiente, observándose un color azul.

La reacción enzimática se detuvo agregando 50 μ L de H₂SO₄ 0.5M. Se tocaron ambos lados de los pocillos de la tira para asegurar una distribución uniforme de la H₂SO₄. El color de la solución se volvió amarillo e inmediatamente se procedió a leer las absorbancias de la solución en el lector de microplacas a una longitud de onda de 450 nm.

Finalmente se realiza la lectura de los valores del FvW, cuyo límite bajo de detección fue de 50 IU/dl, con una variación Intra-ensayo del 1%.

Determinación del Dímero-D

Para realizar la medición de las concentraciones plasmáticas del Dímero D, como un biomarcador de hipercoagulabilidad, se utilizaron Kits del laboratorio Veda Lab, que es un test rápido que permite un análisis cualitativo: positivo (≥ 400 ng/ml) o negativo (< 400 ng/ml).

Para su evaluación se usó un sistema automatizado, que solo requería la colocación de 1 gota de plasma e inmediatamente se le adicionaban 4 gotas de la solución que contenía el marcador del DD y cuando las concentraciones plasmáticas estaban elevadas (≥ 400 ng/ml) se observaban 2 líneas marcadas, y cuando las concentraciones eran bajas (< 400 ng/ml) solo se marcaba 1 línea. Este test de detección del DD tiene una sensibilidad $> 95\%$ y un VPN cercano al 100%

VII. Entrega de Resultados

Finalmente, una vez que se tuvieron todos los análisis clínicos y de gabinete se hizo un análisis de los mismos y posteriormente se citó a los pacientes en el HGR-1 donde: 1) se les informó sobre su estado de salud y el riesgo que presentaba para sufrir un evento trombótico; 2) se les otorgó consejería sobre la importancia de una alimentación saludable y la práctica regular de la actividad física, con un enfoque en la mejora en el control de los factores de riesgo cardiovascular y 3) finalmente se le entregó una copia de los resultados de los análisis clínicos y del ecocardiograma transtorácico, para que continúen su control y seguimiento en el servicio de Medicina Familiar en su clínica de adscripción.

Los pacientes que resultaron con: elevación de glucosa, urea o creatinina, con dislipidemia, con niveles elevados de uno o más de los biomarcadores, o que mostraban valores del INR fuera del rango óptimo (INR 2.0-3.0) se les agendó una cita al servicio de Medicina Interna con la Dra. Liliana Villela Torres para el ajuste de su tratamiento.

ANÁLISIS DE DATOS:

Para el análisis estadístico se hizo un vaciado de los resultados obtenidos a una base de datos en el paquete SPSS versión 20 y se realizó una estadística analítica y comparativa.

Análisis estadístico

Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para identificar la normalidad de los datos. Se utilizaron medidas de tendencia central: media \pm desviación estándar o mediana con su rango intercuartílico para las variables continuas; para las variables categóricas se utilizaron frecuencias; para estimar el coeficiente de asociación entre los biomarcadores protrombóticos y los factores de riesgo cardiovascular se usaron correlaciones (Pearson o Spearman); para el contraste de las concentraciones plasmáticas de los biomarcadores entre los grupos FA con acenocumarina y FA sin acenocumarina, se realizaron pruebas de comparación de medias para muestras independientes (t de Student o U de Mann-Whitney). Y para discriminar el efecto que tienen todos los factores de riesgo y el uso de acenocumarina sobre las concentraciones plasmáticas del FvW se utilizaron correlaciones y regresión lineal simple, así como la regresión lineal múltiple. Se habla de significancia estadística cuando resultó una $p < 0.05$.

ASPECTOS BIOÉTICOS

En el presente estudio se respetan las disposiciones contenidas en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud. De acuerdo a este reglamento, este tipo de investigación está clasificada como: Investigación con riesgo mínimo.

Para el cuidado que se debe tener con la seguridad y bienestar de los participantes en el estudio, se respetaron cabalmente las enmiendas de la Declaración de Helsinki de 1964, revisado por última vez en 2008, el Informe Belmont, las Normas Internacionales para las

Buenas Prácticas en la Investigación Clínica y el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos.

La práctica médica se llevó a cabo de acuerdo a los principios básicos del Código de Núremberg desde el término "experimentación humana".

Se obtuvo la aprobación del proyecto por parte del Comité Local de Ética e Investigación en Salud (CLIES) del Instituto Mexicano del Seguro Social, con el número de registro (R-2013-1602-14). (Anexo 3)

Se anexa carta de consentimiento informado (Anexo 1) del paciente para su participación en estudios de investigación clínica de acuerdo al formato propuesto por la CIS (Clave 2810-009-013) con las modificaciones propias del protocolo de investigación y sin omitir información relevante del estudio. En el documento se especifican los beneficios que recibiría el paciente.

El protocolo se ajustó a los principios científicos y éticos prescritos para realizar estudios de investigación en sujetos humanos, tomando en cuenta lo contenido en la Norma Oficial Mexicana. En el presente estudio, el procedimiento que se realizó para la obtención de la muestra de sangre periférica estaba asociado a riesgos mínimos para el paciente.

XII. RESULTADOS

Se invitó a participar en el estudio a 75 pacientes con Fibrilación Auricular (FA), durante el periodo de septiembre de 2013 a octubre de 2014, solo 72 (96%) de ellos, cumplieron con los criterios de selección: 36 participantes con FA No Valvular (FANV) en tratamiento anticoagulante con acenocumarina y 36 sujetos con FANV sin tratamiento anticoagulante. 3 pacientes (4%) no fueron incluidos debido a que tras realizar el ecocardiograma transtorácico se les diagnosticó FA de tipo Valvular.

Se incluyeron 72 sujetos con FANV, 41 hombres (57%) y 31 mujeres (43%), con una edad media de 71.28 ± 10.29 años; 44 de grupo sanguíneo O (61%), 18 del grupo A (25%) y 10 del grupo B (14%). El resto de las características generales y factores de riesgo de la población de estudio se muestran en la tabla 1.

Tabla I. Características Generales de la Población

	No.	%
Género femenino	31	43.1
Edad > 75 años	32	44.4
Tabaquismo previo	31	43.1
Dislipidemia	29	40.3
Cardiopatía Isquémica	13	18.1
Insuficiencia Cardíaca	11	15.3
Hipertensión Arterial	53	73.6
Diabetes Mellitus	23	31.9
EVC previo	9	12.5
Enfermedad Vascular	7	9.7

*EVC: Evento Vascular Cerebral

Los pacientes fueron reclutados de 3 de los servicios del HGR-1: 56 de Cardiología (77.8%), 6 de Medicina Interna (8.3%) y 10 de Urgencias (13.9%).

Los motivos por los cuales los participantes acudieron al HGR-1 fueron: 62 (86.2%) llegaron para cumplir con una cita programada, en medicina interna o cardiología; los otros 10 pacientes acudieron a urgencias: 8 (11.1%) por presentar sintomatología cardíaca como disnea, palpitaciones, taquicardia y dolor precordial y 2 pacientes (2.8%) por síncope.

Los aspectos sociodemográficos de los participantes revelan que la escolaridad de éstos se distribuyó de la siguiente manera: 26 con analfabetismo (36.1%), 31 con primaria (43.1%), 3 con secundaria (4.2%), 6 con preparatoria (8.3%) y 6 con licenciatura (8.3%). Mientras que el estado civil de los pacientes fue: 48 casados (66.7%), 16 viudos (22.2%), 6 solteros (8.3%) y 2 divorciados (2.8%). Por último, la ocupación se distribuyó de la siguiente manera: 30 obreros (41.7%), 27 amas de casa (37.5%), 6 comerciantes (8.3%), 6 profesionistas (8.3%) y 3 desempleados (4.2%).

De los antecedentes personales de importancia, se encontró que 18 sujetos (25%) tenían el antecedente de tener un familiar de primera grado con cardiopatía, sin embargo, ninguno de ellos tenía un familiar con enfermedad cardíaca prematura, es decir, hombres <55 años o mujeres <65 años. Respecto a la actividad física, el 79.2% de los participantes era sedentario y solo el 20.8% practicaba una actividad física regular.

En el ámbito de las adicciones se descubrió que 22 sujetos (30.6%) tuvieron el antecedente de alcoholismo crónico, sin embargo, todos ellos negaron haber ingerido alcohol en los últimos 6 meses. Por otro lado, 31 de los participantes (43.1%) tenía el antecedente de tabaquismo, con un índice tabáquico de 3.6 ± 2.2 años paquetes por año y de igual manera todos negaron haber fumado en los últimos 6 meses.

El tiempo de evolución de la FA, desde el momento de su diagnóstico hasta el momento de su inclusión en el estudio fue de 43.2 ± 37.5 meses.

Nuestra muestra de estudio incluyó a pacientes con alguno de los 3 tipos de FA: 8 con FA paroxística (14%), 24 con FA persistente (31%) y 40 con FA permanente (56%). (Figura 4)

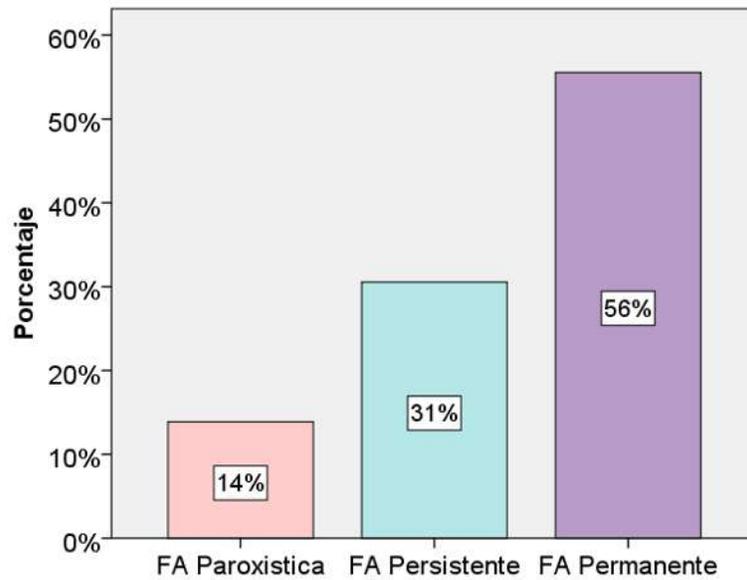


Figura 4. Frecuencia de los 3 tipos de FA

El diagnóstico de la FA No Valvular se realizó mediante un ecocardiograma transtorácico modos B, bidimensional y Doppler, tal como se muestra en la figura 5.

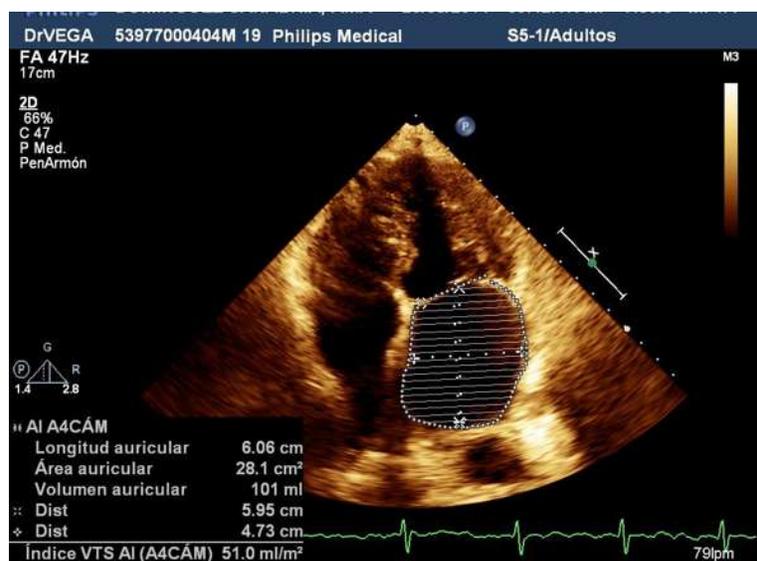


Figura 5. Ecocardiograma transtorácico de un paciente con FA

Las características ultrasonográficas encontradas en los pacientes fueron: diámetro de la aurícula izquierda (DAI): 53.5 ± 9.2 mm, volumen de la aurícula izquierda (VAI): 78.5 ± 27.7 ml/m² y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) 60.3 ± 12.5 %. Las principales lesiones valvulares asociados fueron: insuficiencia mitral mínima 41%, insuficiencia mitral leve 59% y esclerosis degenerativa 89%. Los 3 pacientes excluidos eran portadores de una estenosis mitral moderada a severa.

Biomarcadores Protrombóticos

Las concentraciones plasmáticas del FvW en los pacientes con FANV oscilaron entre 90 y 193 IU/dl con una media de 144.1 ± 27.0 IU/dl. En los pacientes con FA de tipo sanguíneo O los niveles plasmáticos fueron de 126.9 ± 3.1 IU/dl y en los participantes del grupo sanguíneo No O (A, B y AB) fueron de 166.81 ± 2.81 IU/dl ($p < 0.001$).

Tabla II. Efecto de los factores de riesgo sobre el FvW		
Factor de riesgo	FvW (IU/dl)	p
FA sin IC	140.0 ± 26.6	0.962
FA + IC	144.5 ± 30.8	
FA sin HAS	140.9 ± 26.5	0.06
FA + HAS	153.1 ± 27.1	
FA + Edad <75 años	136.8 ± 4.8	0.010*
FA + Edad \geq 75 años	153.2 ± 4.6	
FA sin DM	143.3 ± 26.7	0.725
FA + DM	145.8 ± 28.3	
FA sin EVC previo	137.7 ± 3.5	0.560
FA + EVC previo	143.8 ± 9.4	
FA sin Enfermedad vascular	139.3 ± 3.8	0.740
FA + Enfermedad vascular	146.0 ± 21.0	
FA hombres	143.5 ± 4.4	0.841
FA mujeres	144.84 ± 4.6	

FR: Factores de Riesgo. * Análisis usando t student

La tabla II muestra el efecto de los factores de riesgo (FR) sobre las concentraciones plasmáticas del FvW en pacientes con FA. De acuerdo a esta comparación de medias, solo la edad tuvo un efecto sobre los niveles plasmáticos del FvW (p 0.010).

Las concentraciones plasmáticas del DD en los pacientes se encontraron elevadas (≥ 400 ng/ml) en 37 de los 72 participantes con FANV (51.4%).

La estratificación de riesgo tromboembólico en los 72 pacientes con FA mediante la escala CHADS2 fue de 2.07 ± 1.18 y usando la CHA2DS2Vasc fue de 3.37 ± 1.58 .

Las estrategias terapéuticas dirigidas al control de los factores de riesgo asociados a los pacientes con FA se describen en la tabla III.

Tabla III. Tipo de Fármacos utilizados en los pacientes con FA		
	No.	%
Antiarrítmicos	47	65.3
Antiagregantes plaquetarios	39	54.2
Antihipertensivos	59	81.9
Hipoglucemiantes	23	31.9
Tratamiento Dislipidemias	31	43.1

De los 72 pacientes, 47 (65.2%) estaban en tratamiento con un fármaco antiarrítmico: 32 con digoxina (44.4%), 10 con amiodarona (13.9%) y 5 con propafenona (6.9%).

Los fármacos antihipertensivos que estaban tomando los 59 pacientes incluyeron: telmisartán 11 (15.3%), losartán 21 (29.2%); captopril 7 (9.7%), enalapril 10 (13.8%); propranolol 2 (2.7%), metoprolol 16 (22.2%); amlodipino 10 (13.9%), nifedipino 2 (2.7%); hidroclorotiazida 6 (8.3%), clortalidona 6 (8.3%) y espironolactona 9 (12.5%).

El tratamiento hipoglucemiante de los pacientes con FA y DM2 fue: metformina 10 (13.9%), glibenclamida 6 (8.3%), insulina 4 (5.5%) y metformina más insulina 3 (4.1%).

El 100% de los pacientes con FANV (n=36) que no tenía tratamiento anticoagulante con acenocumarina estaba en tratamiento con antiagregantes plaquetarios: 31 pacientes (43.1%) con monoterapia a base de ácido acetil salicílico (ASA) y 5 sujetos (6.9%) tenían la combinación de ASA y clopidogrel.

En el grupo de los pacientes con FANV en tratamiento con acenocumarina, el promedio del tiempo de uso continuo de la terapia anticoagulante fue de 22.2 ± 8.3 meses. Para el control de la anticoagulación de este grupo de pacientes se midieron los tiempos de coagulación, los cuales fueron: TP de 12.5s a 42.0s (24.5 ± 10.2 s) con un INR de entre 1.04 y 3.70 con una media de 2.11 ± 0.9 .

Análisis comparativo entre Grupos

Para evaluar la igualdad (homogeneidad) entre los 2 grupos de pacientes con FA (con y sin acenocumarina) se realizó un análisis comparativo entre los factores de riesgo asociados a la FA. Los cuales se presentan en la tabla IV.

Tabla IV. Factores de Riesgo asociados a la FA			
Factor de Riesgo	FA sin ACO n=36	FA con ACO n=36	p
Tabaquismo	44%	42%	0.812
Cardiopatía Isquémica	19%	17%	0.759
Insuficiencia Cardiaca	19%	11%	0.326
HAS	67%	80%	0.181
DM2	33%	31%	0.800
EVC previo	19%	25%	0.850
Enfermedad Vascular	22%	15%	0.064

ACO: anticoagulante oral (acenocumarina); HAS: hipertensión arterial sistémica, DM: diabetes mellitus tipos 2; EVC: evento vascular cerebral. * Chi Cuadrada

Nótese en la tabla IV, que no hubo diferencias significativas entre los factores de riesgo asociados.

Las características clínicas y ecocardiográficas de los 2 grupos de participantes con FA se describen en la tabla V.

	FA sin ACO (n=36)	FA con ACO (n=36)	p
Edad (años)	72.8 ± 11.2	69.8 ± 9.1	0.083
CHADS2	2.08 ± 1.2	2.06 ± 1.1	0.958
CHA2DS2Vasc	3.56 ± 1.7	3.19 ± 1.5	0.426
IMC* (Kg/m ²)	28.9 ± 3.5	27.8 ± 3.7	0.204
PAS (mmHg)	124.1 ± 14.0	126.7 ± 17.7	0.269
PAD (mmHg)	75.3 ± 10.2	76.6 ± 11.2	0.461
FEVI* (%)	60.4 ± 12.7	60.1 ± 12.5	0.942
Diámetro AI* (mm)	62.9 ± 9.9	62.0 ± 10.8	0.802
Volumen AI* (mm)	82.0 ± 28	72.9 ± 27	0.338

IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; AI: aurícula izquierda. Análisis de datos usando U Mann-Whitney. (* t student)

Debido a que no hay diferencias significativas en ninguno de los 9 parámetros establecidos, se consideró que los grupos son homogéneos y de acuerdo a estos resultados, el 95% de los participantes tenía más de 65 años de edad, con un riesgo tromboembólico moderado de acuerdo a la escala CHADS2, pero con un riesgo tromboembólico elevado, según la escala de CHA2DS2Vasc; con obesidad (IMC >27) y con cifras de presión arterial dentro de parámetros normales, con una FEVI normal (IC < 40%) y con dilatación de a AI (diámetro > 40 mm).

Los resultados de los análisis de laboratorio clínico de los 72 participantes con FANV se muestran en la Tabla VI.

Tabla VI. Características Bioquímicas de los pacientes con FA

	FA sin ACO (n=36)	FA con ACO (n=36)	P
Hb (g/dl)	14.7 ± 1.9	14.7 ± 1.6	0.828
Plaquetas* (mil x mm ³)	242.7 ± 79.3	230.4 ± 62.5	0.668
Leucocitos (x mm ³)	7723 ± 1533	6977 ± 1607	0.051
Glucosa* (mg/dl)	106.1 ± 24.4	116.4 ± 26.5	0.055
Creatinina (mg/dl)	1.0 ± 0.3	0.9 ± 0.2	0.023*
Dep. Creat (ml/min)	64.2 ± 23.1	74.2 ± 21.8	0.068
Ácido Úrico (mg/dl)	6.8 ± 1.7	6.2 ± 1.8	0.168
Triglicéridos (mg/dl)	131 ± 39	149 ± 62	0.151
Colesterol (mg/dl)	161.5 ± 37.6	166.2 ± 32.7	0.576
TP* (s)	16.3 ± 4.3	24.5 ± 10.2	0.001*
INR*	1.3 ± 0.4	2.1 ± 0.9	<0.001*
TTP* (s)	29.2 ± 4.4	33.9 ± 6.2	<0.001*

FA: Fibrilación Auricular; ACO: Anticoagulante Oral (acenocumarina).

Hb: Hemoglobina; Dep. Creat: Depuración de Creatinina; TP: Tiempo de Protrombina;

TTP: Tiempo de Tromboplastina Parcial; INR: Índice Internacional Normalizado

Análisis de datos usando U Mann-Whitney. (* t student)

Ambos grupos muestras características bioquímicas muy homogéneas, excepto en 4 parámetros: creatinina, TP, TTP e INR. La creatinina esta discretamente más elevada en el grupo de pacientes sin tratamiento anticoagulante, sin embargo, al calcular el volumen de filtración glomerular por la fórmula de Crockcoft-Gault, ambos grupos pertenecen a pacientes sin daño renal, a un estadio 2 de la clasificación de la Enfermedad Renal Crónica (61-90 ml/min) de acuerdo a las guías K-DOQUI, por lo cual, esta diferencia no afecta nuestros resultados.

Por otro lado los tiempos de coagulación (TP, TTP e INR) se encuentran alargados en el grupo de pacientes con FA No valvular en tratamiento con acenocumarina, lo cual era esperado debido al efecto del fármaco cumarínico sobre los factores de coagulación K dependientes.

Estratificación de Riesgo de EVC

El perfil de riesgo para EVC en los 2 grupos de pacientes con FA, evaluados por la escala CHADS2 se muestra en la figura 6.

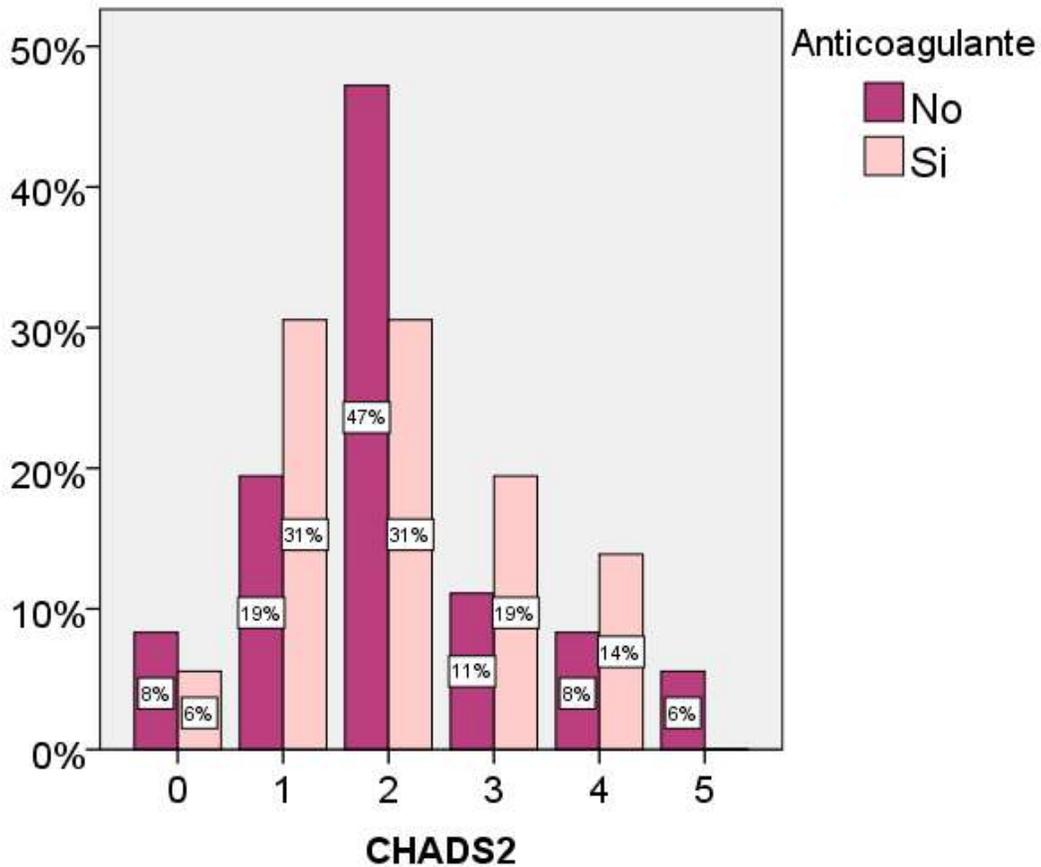


Figura 6. Calificación del CHADS2 en los pacientes con FA

En esta figura se observa que los 2 grupos de pacientes con FA (con y sin acenocumarina) tienen una distribución muy parecida entre sus porcentajes de frecuencias.

La estratificación del riesgo tromboembólico de los pacientes con FANV, de acuerdo a la escala CHADS2, se muestra en la figura 7.

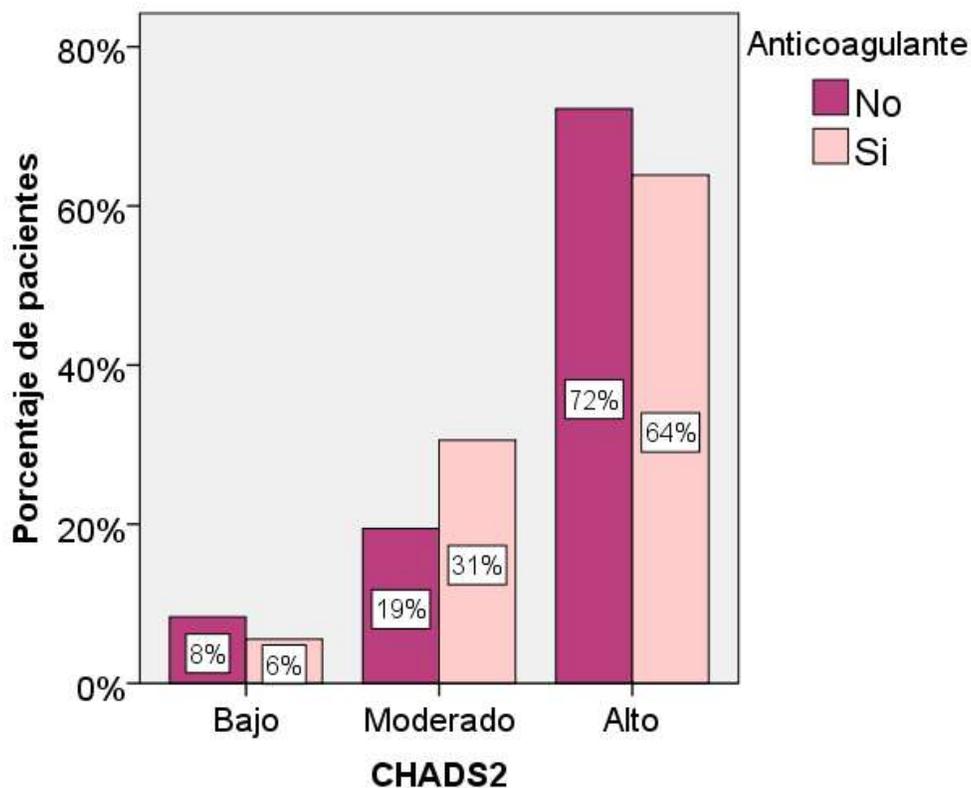


Figura 7. Estratificación de riesgo tromboembólico (CHADS2)

Al hacer un análisis de comparación de medias entre los 2 grupos no hubo diferencias significativas ($p = 0.556$, Kruskal-Wallis) entre los pacientes con FANV en tratamiento con acenocumarina y los pacientes con FANV sin anticoagulante de acuerdo a la escala de riesgo CHADS2.

Por otro lado, el perfil de riesgo para EVC, usando la escala CHA2DS2Vasc, tuvo una distribución de frecuencias muy similar, entre los 2 grupos de pacientes con FANV, ver figura 8.

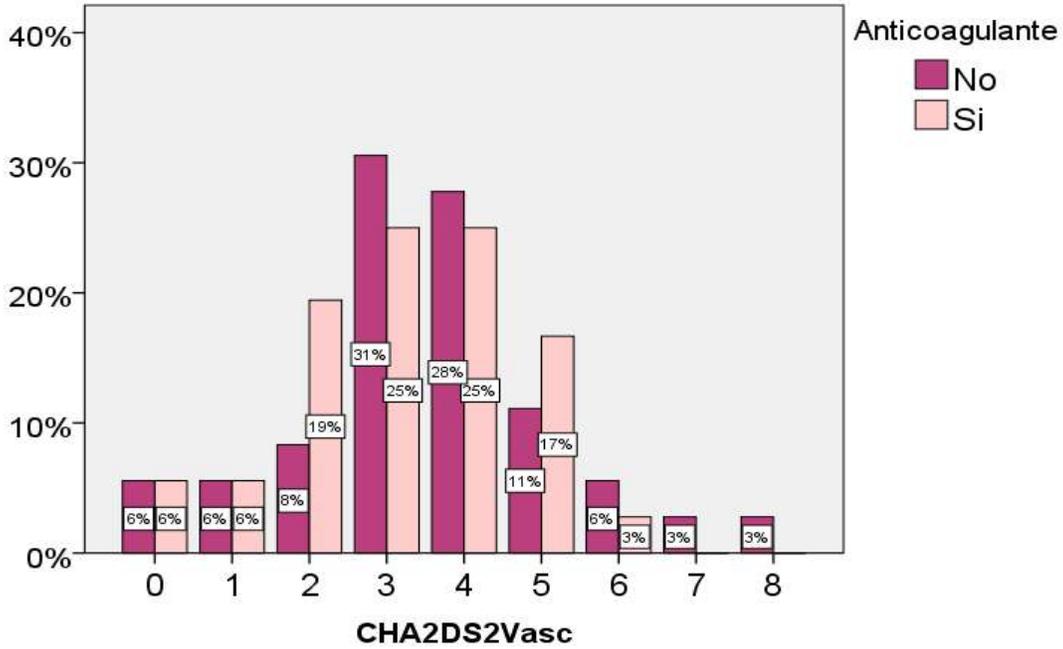


Figura 8. Calificación del CHA2DS2Vasc en los pacientes con FA

La figura 9, muestra la evaluación de la estratificación de riesgo tromboembólico de los pacientes con FA de acuerdo a la escala CHADS2Vasc.

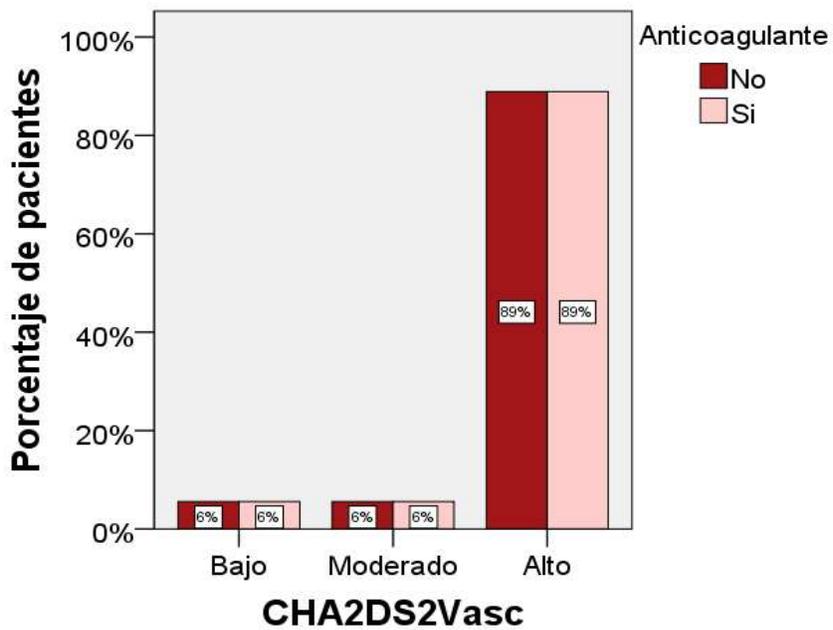


Figura 9. Estratificación de riesgo tromboembólico (CHA2DS2Vasc)

Al hacer un análisis de comparación de medias entre los 2 grupos se puede observar que no hubo diferencias significativas (p 0.856, Kruskal-Wallis) entre los pacientes con FANV en tratamiento con acenocumarina y los pacientes con FANV que no tomaban anticoagulante usando la escala de riesgo CHA2DS2Vasc.

Estratificación de riesgo de sangrado

Para medir el riesgo de sangrado que tenían los pacientes con FA se realizó un análisis usando la escala HASBLED, la cual se muestra en la figura 10.

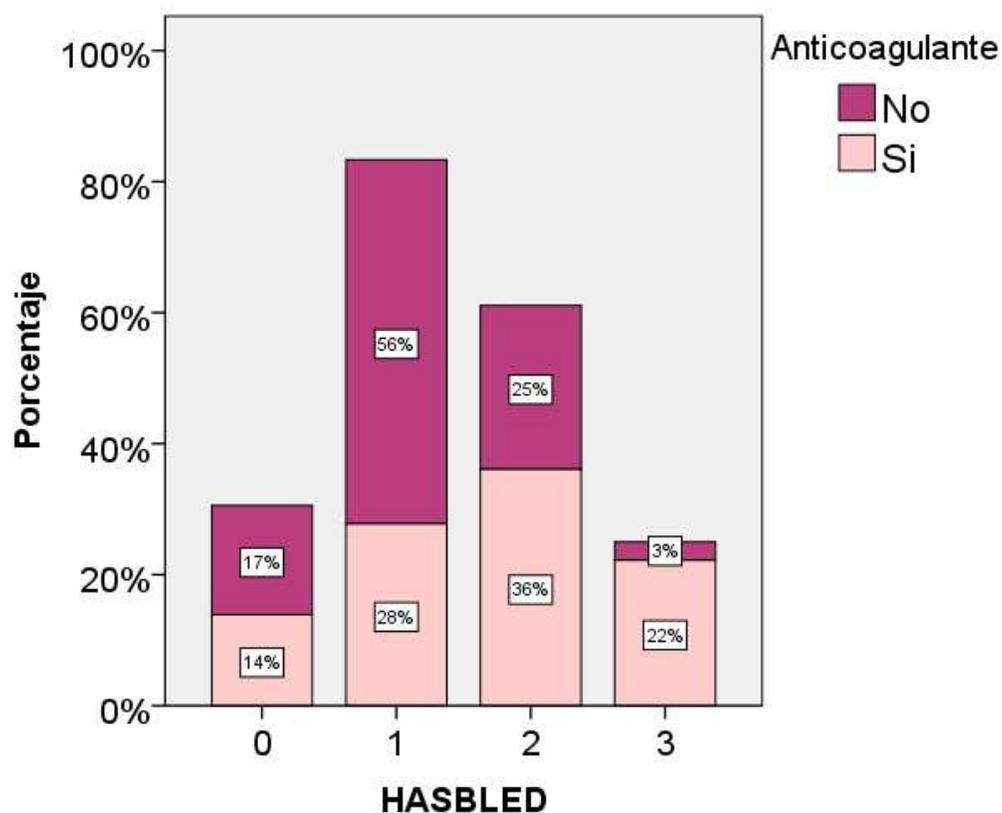


Figura 10. Estratificación de riesgo de sangrado (HASBLED)

De acuerdo a esta escala, un HASBLED de 0-2 puntos es de bajo riesgo y ≥ 3 puntos es de riesgo elevado de sangrado. Por lo que la mayoría (87.5%) de los participantes tuvo un riesgo bajo y el resto (12.5%) fue de riesgo alto, predominando los pacientes sin ACO.

En el grupo de pacientes con FA tratados con acenocumarina, las principales complicaciones asociadas al uso crónico de la cumarina, en los últimos 12 meses fueron: epistaxis 4 pacientes (11.1%), sangrado del tubo digestivo alto (melena) 1 participante (2.7%) y sangrado de las vías urinarias (hematuria) 1 sujeto (2.7%); mientras que el resto, 30 pacientes (83.3%) negaron haber presentado algún tipo de sangrado.

Concentraciones plasmáticas del FvW

Las concentraciones plasmáticas del factor de von Willebrand (FvW) en el grupo de pacientes con FA en tratamiento con acenocumarina fue de 129.6 ± 24.5 IU/dl, mientras que el grupo de pacientes con FA sin anticoagulación oral fueron de 158.6 ± 21.2 IU/dl. Esta diferencia entre las concentraciones plasmáticas del FvW entre ambos grupos, se muestran en la figura 11 y tras aplicar un análisis de comparación de medias para muestras independientes, se encontró que existe una diferencia estadísticamente muy significativa entre ambos grupos. (***) $p < 0.001$, U Mann-Whitney)

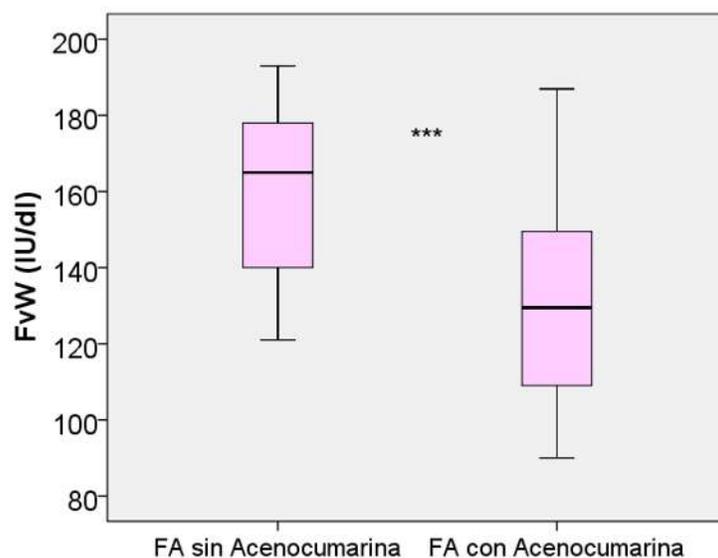


Figura 11. Concentraciones plasmáticas del FvW en la FA

Las diferencias en las concentraciones plasmáticas del FvW de acuerdo al tipo de FA se muestran en la figura 12.

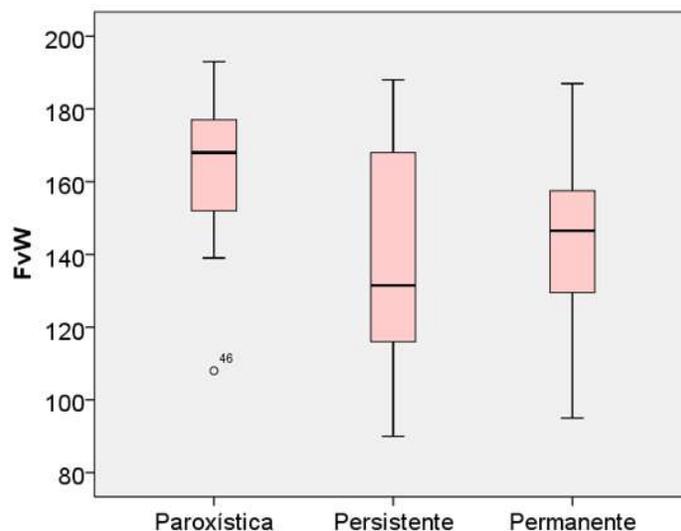


Figura 12. Concentraciones plasmáticas del FvW en los 3 tipos de FA

Las concentraciones plasmáticas del FvW en pacientes con FA paroxística fueron 172.0 ± 12.4 IU/dl, en FA persistente 136.7 ± 31.3 IU/dl y en FA permanente 142.9 ± 22.9 IU/dl. Tras realizar una comparación de medias entre los 3 grupos, usando un análisis de la varianza, no se encontraron diferencias significativas entre los 3 tipos de Fibrilación auricular ($p 0.054$, Kruskal Wallis y Tukey Post-hoc).

Sin embargo, es evidente que las concentraciones plasmáticas del FvW en los pacientes con FA paroxística están más elevadas, respecto a los otros 2 tipos. Y luego de hacer comparaciones múltiples inter-grupo, se encontró que si hay diferencias significativas entre los pacientes con FA paroxística y los pacientes con FA persistente ($p 0.003$). Además hubo diferencias entre los participantes con FA Paroxística y los sujetos con FA permanente (0.013). Ver tabla VII.

Tabla VII Diferencia en las concentraciones del FvW por tipo de FA

(I) Clasificación de FA	(J) Clasificación de FA	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.
Bonferroni FA Paroxística	FA Persistente	24.436	10.020	.003*
	FA Permanente	19.325	9.289	.013*
FA Persistente	FA Paroxística	-24.436	10.020	.003*
	FA Permanente	-5.111	6.974	1.000
FA Permanente	FA Paroxística	-19.325	9.289	.013*
	FA Persistente	5.111	6.974	1.000

Variable dependiente: VWF * La diferencia de medias es significativa al nivel 0.013.

Efecto de la edad sobre el FvW

Las diferencias en las concentraciones plasmáticas del FvW de acuerdo al grupo de edad fueron: pacientes con FA < 75 años de edad, 136.8 ± 25.6 IU/dl y pacientes ≥ 75 años de edad, 153.2 ± 26.3 IU/dl. Al contrastar las medias entre ambos grupos, asumiendo varianzas iguales, se obtuvo que existe una diferencia significativa entre ellos ($p < 0.01$, t de student). En la figura 13 se puede observar la asociación entre la edad y el FvW.

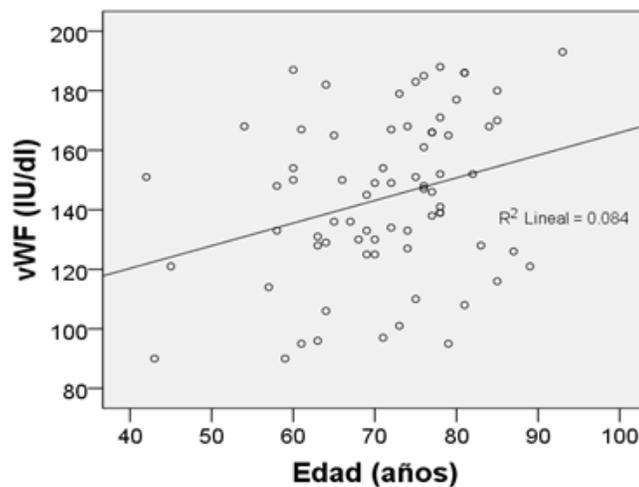


Figura 13. Correlación entre edad y el FvW

El análisis de la correlación entre la edad de los pacientes y las concentraciones plasmáticas del FvW tuvieron una asociación positiva (p 0.014, correlación de Spearman). Y usando una regresión lineal se pudo determinar que la edad y el FvW tienen la siguiente asociación: $FvW = 89 + (0.76 * \text{año de edad})$ que se traduce en que por cada año de edad que pasa, aumenta 0.76 IU/dl el FvW (en 10 años aumenta 7.6 IU/dl).

Por otro lado, al comparar los pacientes con y sin acenocumarina, de acuerdo al grupo de edad, se determinó que las concentraciones plasmáticas del FvW en el grupo de pacientes con FA sin acenocumarina, fueron mayores en los participantes ≥ 75 años, respecto a los < 75 años (165.4 ± 20.4 IU/d vs 150.1 ± 19.4 IU/dl, p 0.028). Mientras que en el grupo de FA que estaba en tratamiento con acenocumarina la edad no afectó las cifras del FvW entre ≥ 75 años y < 75 años (132.8 ± 22.5 IU/dl vs 128.0 ± 25.8 IU/dl, p 0.817).

Efecto del grupo sanguíneo ABO sobre el FvW

Las concentraciones plasmáticas del FvW en pacientes con FA, de acuerdo a su clasificación por grupo sanguíneo ABO, se muestran en la figura 14.

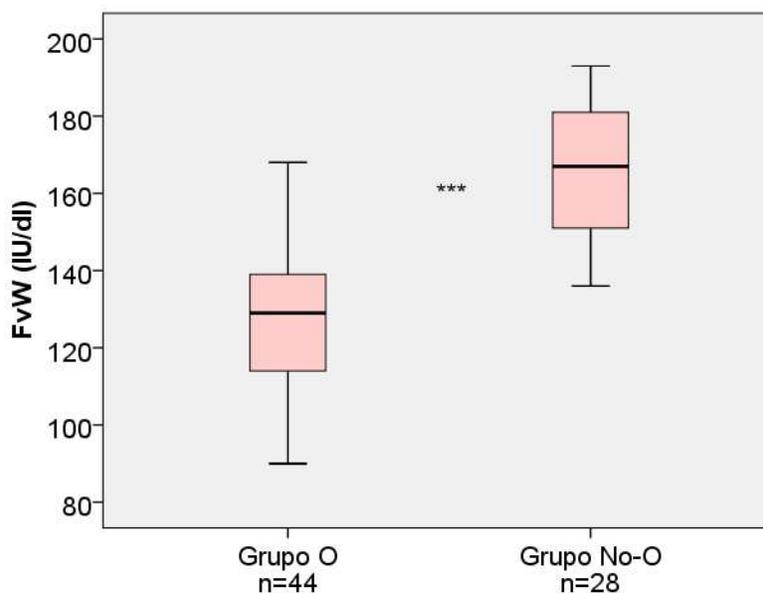


Figura 14. Efecto del grupo sanguíneo ABO sobre el FvW

Las concentraciones plasmáticas del FvW en los pacientes con FA de tipo sanguíneo O fueron de 126.9 ± 20.2 IU/dl, mientras que en el grupo de participantes con FA y grupo sanguíneo No-0, estas cifras fueron más elevadas: 166.8 ± 15.7 IU/dl (grupo sanguíneo A: 164.8 ± 16.8 IU/dl y grupo sanguíneo B: 169.5 ± 14.1 IU/dl). Resultando una diferencia altamente significativa (***) $p < 0.001$, t student).

Esta diferencia en los niveles del FvW, de acuerdo al grupo sanguíneo ABO, se sigue manteniendo al comparar los 2 grupos de pacientes con FA (con y sin acenocumarina): los pacientes con FA sin ACO de grupo sanguíneo O tuvieron: 140.4 ± 4.0 IU/dl y los sujetos de grupo sanguíneo No-O obtuvieron 170.1 ± 3.3 IU/dl. (***) $p < 0.001$, U Mann-Whitney). Mientras que en el grupo de pacientes con FA en tratamiento con acenocumarina: los participantes de grupo O tuvieron: 119.93 ± 3.7 IU/dl y los del grupo no O, 158.7 ± 4.4 IU/dl. (***) $p < 0.001$, U Mann-Whitney).

Asociación entre FvW y VPM

Por otro lado, el volumen plaquetario medio (VPM) de los pacientes oscilo entre 6.9 y 15.1 fl, con una media de 10.1 ± 1.8 fl. La asociación entre el VPM y las concentraciones plasmáticas del FvW tienen una correlación positiva ($p < 0.003$, Correlación de Spearman). (Figura 15)

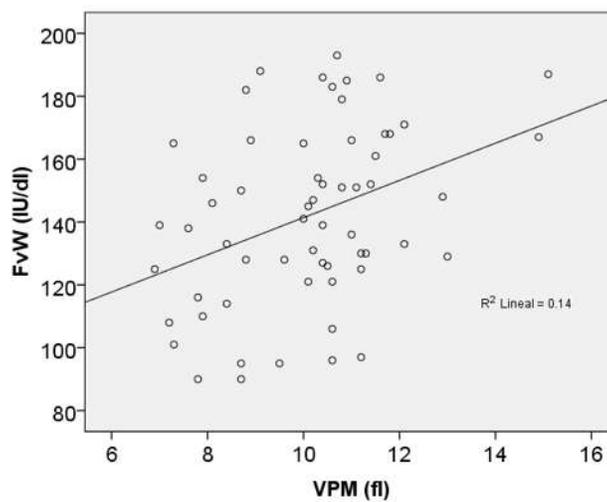


Figura 15. Correlación entre el VPM y el FvW

Para evaluar la asociación entre estos parámetros, se realizó una regresión lineal simple y se determinó que el FvW y el VPM tienen la siguiente asociación: $FvW = 82 + (5.9 * VPM)$. Por lo cual, por cada 1 fl de aumento en el VPM, aumentan 5.9 IU/dl las concentraciones plasmáticas del FvW.

Asociación entre FvW y Diámetro AI

Los pacientes con FA mostraron dilatación de la Aurícula Izquierda (AI), con un volumen de 40 a 131 ml/m² con una media de 78.6 ± 27.7 ml/m²; y un diámetro de 36-83 mm, con una media de 53.5 ± 9.1 mm.

Se encontró una asociación positiva entre el tamaño de la AI y las concentraciones plasmáticas del FvW (figura 16). ($p < 0.001$, Correlación de Spearman).

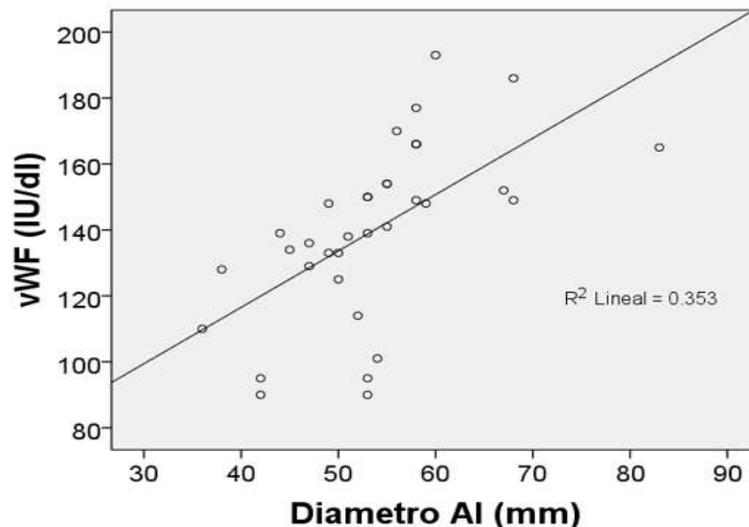


Figura 16. Correlación entre el tamaño de la AI y el FvW

Tras evaluar la asociación entre FvW y el tamaño de la AI, se realizó una regresión lineal simple y se determinó la siguiente asociación: $FvW = 48 + (1.71 * AI)$. Por lo cual, por cada 1 mm de aumento en el tamaño de la AI, aumentan 1.7 IU/dl las concentraciones plasmáticas del FvW, es decir, si la aurícula se dilata 1 cm (10 mm) se elevarán 17 IU/dl las concentraciones plasmáticas del FvW.

FvW y escalas de riesgo para EVC

La asociación entre las concentraciones plasmáticas del FvW y la escala de riesgo de EVC, CHA2DS2Vasc se muestra en la figura 17. Tras un análisis de asociación entre las concentraciones plasmáticas del FvW y el CHA2DS2Vasc, se encontró que existe una correlación positiva entre ambos parámetros (p 0.033, Correlación de Spearman).

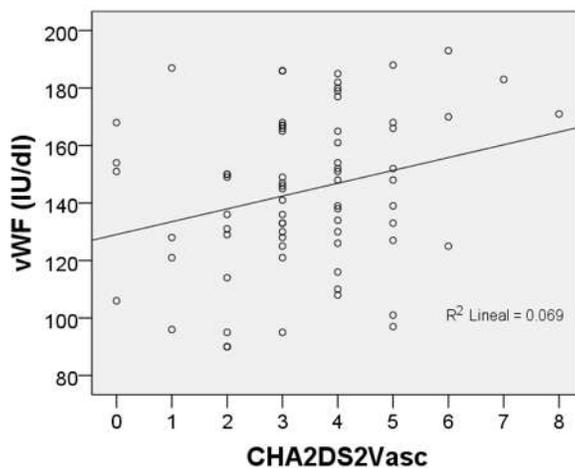


Figura 17. Correlación entre FvW y CHA2DS2Vasc

Sin embargo, al hacer la asociación entre las concentraciones del FvW con el CHADS2, no se encontró una correlación entre estos parámetros (p 0.692 Spearman). Figura 18.

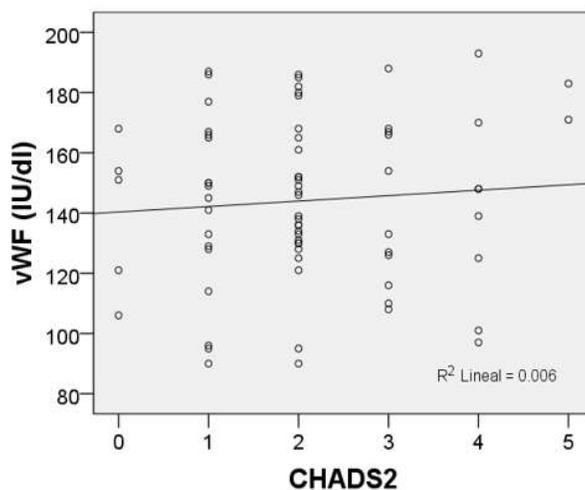


Figura 18. Correlación entre FvW y CHADS2

Efecto del tratamiento anticoagulante sobre el FvW

Para evaluar el efecto de los fármacos antitrombóticos: antiagregantes plaquetarios (ASA) y anticoagulantes orales (Acenocumarina), sobre las concentraciones plasmáticas del FvW se realizó un análisis de regresión.

Tras evaluar la correlación entre las concentraciones plasmáticas del FvW y el uso de Ácido acetil salicílico (ASA) se estableció la siguiente asociación: $FvW = 118 + (18.85 * ASA)$. Por lo cual, los pacientes que no tenían tratamiento anticoagulante y estaban tomando el antiagregante plaquetario (ASA), tendieron a tener un aumento de 18.85 IU/dl en las concentraciones plasmáticas del FvW.

Por otro lado, al asociar el FvW y el uso de acenocumarina se determinó la siguiente correlación: $FvW = 187 - (28.9 * acenocumarina)$. Lo que se traduce en que los pacientes que toman el anticoagulante oral, tienden a disminuir 28.9 IU/dl en las concentraciones plasmáticas del FvW.

Tras la identificación del posible efecto de los factores de riesgo asociados a la FA sobre las concentraciones plasmáticas del FvW se obtuvieron las respectivas asociaciones mediante un análisis de regresión lineal simple; No todos los parámetros mostraron una diferencia significativa entre la presencia y ausencia del factor de riesgo: IC (p 0.96), hipertensión arterial (p 0.092), edad (p 0.014), diabetes (0.720), evento vascular cerebral previo (p 0.66), sexo femenino (p 0.84), acenocumarina (p < 0.001), ácido acetil salicílico (0.004) y grupo sanguíneo ABO (< 0.001).

Por lo anterior, se realizó un análisis de regresión lineal múltiple con los factores de riesgo y el uso de fármacos antitrombóticos que pueden afectar los niveles del FvW, para discriminar aquellos factores que realmente afectaron las concentraciones plasmáticas del FvW. (Tabla VIII)

Tabla VIII. Regresión Lineal Múltiple de los FR asociados a la FA

Variable dependiente: VWF		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	126.095	20.293		6.214	.000
	Edad	2.688	4.905	.048	.548	.586
	Sexo femenino	-.993	4.497	-.018	-.221	.826
	IC	-7.432	6.525	-.095	-1.139	.260
	Hipertensión	-3.725	5.426	-.059	-.686	.495
	Diabetes	2.444	4.858	.042	.503	.617
	EVC previo	-3.034	3.361	-.080	-.903	.371
	Enf. Vascular	3.444	2.464	.120	1.398	.168
	ASA	1.278	5.719	.021	.224	.824
	Acenocumarina	-15.311	5.438	-.279	-2.816	.007
	Grupo No O vs O	33.833	5.517	.606	6.133	.000

FR: factores de riesgo; FA: Fibrilación Auricular, IC: insuficiencia cardiaca; ASA: ácido acetil salicílico.

Finalmente, en la tabla VIII se puede observar que los factores reales implicados en la variabilidad de las concentraciones plasmáticas del FvW fueron: la acenocumarina (p 0.007) con un coeficiente estandarizado de 15.31 IU/dl, de signo negativo (disminuye el FvW) y por otro lado, el grupo sanguíneo, con un coeficiente de estandarización de 33.83 IU/dl (p <0.001), por otro lado, se muestra que el ASA no tiene un efecto directo sobre las concentraciones del FvW, tal como se sugería en una regresión lineal simple.

TROMBOSIS Y DD

Las concentraciones plasmáticas del Dímero-D, como marcador de trombosis, se muestran en la figura 19 y 20.

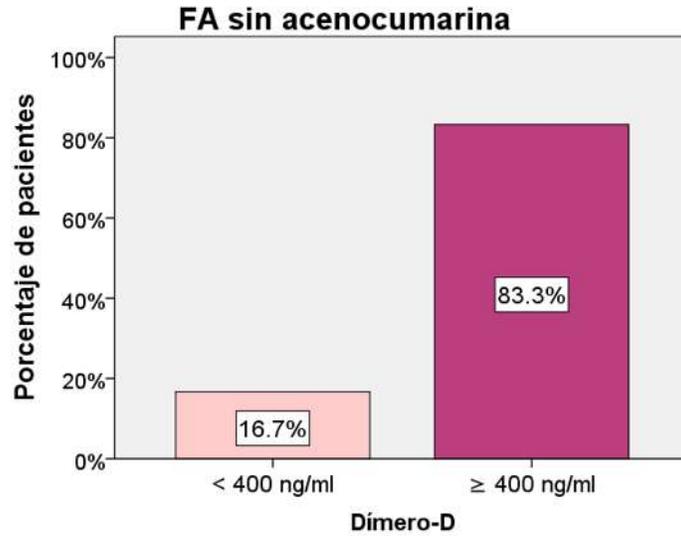


Figura 19. DD en pacientes con FA sin acenocumarina

Como se puede apreciar en la figura 19, en el grupo de pacientes con FANV sin acenocumarina, 30 de los 36 (83.3%) participantes tenían el DD muy elevado (≥ 400 ng/ml) y solo 6 pacientes tuvieron el DD bajo (< 400 ng/ml).

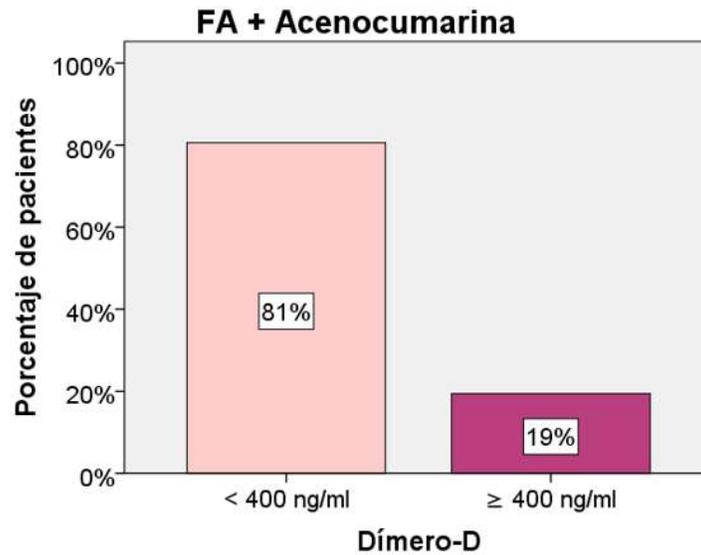


Figura 20. DD en pacientes con FA con acenocumarina

Y por otro lado, en la figura 20 se observa que en el grupo de pacientes con FANV en tratamiento con acenocumarina, solo 7 de los 36 pacientes (19.3%) tuvieron el DD elevado (≥ 400 ng/ml); mientras que los otros 29 participantes tuvieron el DD bajo (< 400 ng/ml).

Y finalmente al realizar un análisis de comparación de medias entre los pacientes con FA en tratamiento con acenocumarina y los participantes con FA sin tratamiento anticoagulante, se determinó que existe una diferencia significativa en las concentraciones plasmáticas del DD (*p 0.015, chi cuadrada).

XIII. DISCUSIÓN

La fibrilación auricular (FA) es una arritmia asociada a un estado protrombótico que se manifiesta por el aumento en las concentraciones plasmáticas de marcadores de disfunción endotelial (Factor de von Willebrand) y trombosis (Dímero-D). (31, 40) En nuestro estudio las concentraciones plasmáticas del Factor de von Willebrand (FvW), en los pacientes con FA No Valvular (FANV), fueron de 140.1 ± 27 IU/dl, con una variabilidad que osciló entre 90 IU/dl y 203 IU/dl. Estos valores resultan estar más elevados con respecto a las concentraciones plasmáticas del FvW reportadas por Gill y cols., (36) en un grupo de sujetos sin FA, donde la variabilidad osciló entre 50 IU/dl y 200 IU/dl con una media de 100 IU/dl.

El promedio de estas concentraciones plasmáticas del FvW en los pacientes con FANV (140.1 IU/dl), es muy parecido al reportado por varios investigadores, como Herringa y cols., (53) quien en el 2006, en 161 pacientes con FA las cifras fueron de 144 IU/dl; Lip y cols., (54) en un estudio que incluyó a 1321 participantes con FA, mostró una media de 144 IU/dl; Por su parte Roldan y cols., en el 2005 (55) reportó 143 IU/dl en 200 participantes; Conway y cols., (56) publicó que en 162 pacientes con FA el FvW fue de 144 IU/dl; y Li-Saw-Hee y cols., (57) describe una media de 143 IU/dl en sus pacientes con FA. Todos estos estudios obtuvieron resultados similares a los nuestros debido a que en sus muestras de estudio incluyeron a pacientes con FANV y que incluía pacientes con y sin tratamiento con warfarina, al igual que nuestro estudio.

Efecto de la Acenocumarina sobre el FvW

El FvW promueve un estado protrombótico en la FA debido a que media la adhesión y la agregación plaquetaria y por ende activa la coagulación, con el aumento en la producción de trombina; a su vez ésta, promueve la disociación del FvW y el FVIII (que se encuentra unido al FvW) por lo que la trombina resulta un activador del FvW. (27).

Por otro lado, la acenocumarina es un fármaco anticoagulante que inhibe a los factores de la coagulación II, VII, IX y X y regula la formación de trombina (47). Es por ello, que los pacientes con FA en tratamiento con un acenocumarina tienen menor concentración plasmática del FvW comparado con los pacientes que no toman el anticoagulante.

En nuestro estudio, lo anterior queda demostrado al encontrar que existen diferencias en las concentraciones plasmáticas del FvW entre pacientes con FA con y sin acenocumarina. En el grupo de pacientes con FA sin terapia anticoagulante, las concentraciones plasmáticas del FvW fueron de 158.6 ± 21.2 IU/dl, y en el grupo de pacientes con FA en tratamiento con acenocumarina, estos niveles estuvieron más bajos, 128.6 ± 21.2 IU/dl, con una diferencia altamente significativa ($p < 0.001$). Al realizar una regresión lineal simple, se pudo encontrar una correlación negativa entre el FvW y el uso de acenocumarina $FvW = 187 - (28.9 * \text{acenocumarina})$, lo que se traduce en que los pacientes que toman el anticoagulante oral, tienden a disminuir 28.9 IU/dl las concentraciones plasmáticas del FvW.

En la literatura aún existe una discrepancia sobre el efecto de la terapia anticoagulante sobre las concentraciones plasmáticas del FvW. Por un lado, Freestone y cols., en el 2008 (58) en un estudio transversal encontró diferencia entre estos 2 grupos de pacientes, los participantes con FA en tratamiento con warfarina tuvieron 100 IU/dl del FvW mientras que los pacientes con FA sin tratamiento anticoagulante tuvieron concentraciones más elevadas, 127 IU/dl; estas concentraciones son menores a las de nuestros resultados debido a que usaron un tamaño de la muestra pequeño (12 vs 31) y por otro lado, porque sus pacientes tenían IC severa (FEVI del 30%), mientras que en nuestros resultados, tuvimos un tamaño de muestra mayor (36 vs 36) y los pacientes tenían una FEVI de 60.3%.

Otros autores publican que no hay asociación entre los niveles plasmáticos del FvW y el tratamiento anticoagulante. Lip y cols., (44) en 1995, en un estudio transversal, reportó que pacientes con FA en tratamiento con warfarina tenían niveles más elevados del FvW (169 IU/dl) comparado con los pacientes con FA que no tomaban el anticoagulante (161 IU/dl); sin embargo, esta elevación del biomarcador no se debió al uso de warfarina, sino al

elevado porcentaje (50%) de pacientes con FA Valvular que se incluyó en el grupo que tomaba la warfarina, mientras que en el grupo sin anticoagulante, la FA era de tipo No valvular y está bien descrito que en los pacientes con FA Valvular el riesgo de EVC es 5 veces mayor (13) por lo que era de esperarse que este grupo tuviera mayores concentraciones plasmáticas del FvW. En nuestro estudio, este factor se descarta debido a que solo incluimos pacientes con FANV diagnosticados por ecocardiograma transtorácico.

Li-saw-He y cols, (57) en el 2000 publicó los resultados de un estudio longitudinal prospectivo usando warfarina. En este estudio, los pacientes con FA al inicio del protocolo (aun sin anticoagulación) tenían un FvW de 144 ± 36 IU/dl con un INR de 1.1; tras 2 semanas de tratamiento con 2 mg de warfarina, los pacientes tuvieron un FvW de 141 ± 40 IU/dl con un INR de 1.1 y luego de 8 semanas de tratamiento el FvW fue de 148 ± 40 IU/dl con un INR de 1.2. Por lo que el autor sugiere que el anticoagulante no mostró efecto sobre las concentraciones plasmáticas del FvW, sin embargo, está claro que no hubo cambios significativos en las concentraciones plasmáticas del FvW debido a que en estos pacientes no se logró el efecto anticoagulante, es decir, no se logró alcanzar, ni mantener un INR óptimo entre 2.0 y 3.0 (48), puesto que sus pacientes mostraron un INR de entre 1.1 y 1.2, cometiendo un error estadístico tipo 1. En nuestro estudio, los pacientes con FA anticoagulados tenían un INR de 2.11.

Y el trabajo de Barber y cols. (59) en el 2004, muestra resultados de un estudio transversal, donde las concentraciones plasmáticas del FvW en pacientes con FA que estaban en tratamiento con warfarina eran elevadas, 181 IU/dl (150-218) con respecto al grupo de pacientes sin warfarina, 156 IU/dl (124-196). Sin embargo, esta diferencia en las concentraciones del FvW se debe a que el 37% de los pacientes del grupo de FA con warfarina tenían una valvulopatía mitral y el 14% tenía una prótesis valvular, es decir, más de la mitad (51%) de este grupo, tenía una FA valvular y por ende los valores fueron mayores respecto al grupo sin el anticoagulante oral. Algo que no sucede en nuestro estudio, al incluir solo pacientes con FANV.

Efecto del tipo de FA sobre el FvW

Está bien demostrado que existe una disfunción endotelial en los pacientes con FA independientemente del tipo de FA que se trate: paroxística, persistente o permanente (60); pero las diferencias en los niveles del FvW entre los 3 tipos, no están claros. Nuestros resultados muestran concentraciones plasmáticas más elevadas en los pacientes con FA paroxística (172.0 ± 24 IU/dl) respecto a la FA persistente, 136.7 ± 31.3 IU/dl ($p 0.03$) y a la FA permanente, 142.9 ± 2.9 IU/dl ($p 0.03$). Estos resultados concuerdan con los reportes por Freestone y cols., en el 2007 (61) quien publicó que hay una mayor concentración plasmática del FvW en pacientes con FA Paroxística (178 IU/dl) respecto a los de FA persistente (155 IU/dl) y FA Permanente (169 IU/dl). Lo anterior se puede explicar por el hecho de que los pacientes con FA paroxística presentan una frecuencia ventricular más rápida (hasta 400 latidos por minuto), mientras que los pacientes con FA persistente o permanente la FVM es menor, debido a que estos últimos habitualmente están en tratamiento con fármacos antiarrítmicos. En nuestro estudio, los pacientes con FA paroxística tenían una FVM de 228 latidos X minuto, mientras que los de persistente una FVM de 105 latidos por minuto y los de FA permanente, una FVM de 92 latidos por minuto.

Por otro lado, Scridon y cols., (62) en el 2013 encontró una diferencia en los niveles plasmáticos del FvW y reportó que los valores eran más altos en pacientes con FA persistente (125 ± 10 IU/dl IU/dl), respecto a la FA paroxística (107 ± 7 IU/dl). Sin embargo, las concentraciones plasmáticas más bajas del FvW en la FA Paroxística se debió a que en este grupo incluyen sujetos < de 65 años (media de 55 años), con un CHA2DS2Vasc bajo, de 1.4 (con pocos factores de riesgo asociados); y está bien establecido que a mayor edad y a mayor número de factores de riesgo asociados a la FA aumentan las concentraciones plasmáticas del FvW. En nuestro estudio, estas discrepancias se excluyen debido a que incluimos 2 grupos de pacientes con edades muy similares (72.8 años vs 69.8 años, $p 0.083$) y con el mismo CHA2DS2Vasc (3.56 vs 3.19, $p 0.426$).

Efecto del grupo sanguíneo ABO sobre el FvW

Las concentraciones plasmáticas del FvW están fuertemente influenciadas por el grupo sanguíneo ABO. Individuos del grupo sanguíneo tipo O tienen niveles plasmáticos 25% más bajos que los sujetos de grupo sanguíneo no-O (A, B o AB) (36); en nuestro estudio en los pacientes con FA de grupo sanguíneo O, las concentraciones plasmáticas del FvW fueron de 126.9 ± 20.2 IU/dl y en el grupos de pacientes con FA de tipo sanguíneo No-O fueron de 166.8 ± 15.7 IU/dl, cuya diferencia fue estadísticamente altamente significativa ($p < 0.001$). Por lo que, los paciente de grupo sanguíneo O tuvieron 23.9% menos concentraciones del FvW respecto a los paciente de grupo sanguíneo No-O. Aun cuando esta cuestión está bien descrita en el campo de la hemostasia, en ninguno de los artículos publicados hasta el 2015 se ha considerado al grupo sanguíneo como un factor para la descripción de la variabilidad de las concentraciones plasmáticas del FvW (63).

Por otro lado, respecto a la prevalencia de del grupo sanguíneo ABO, la distribución encontrada fue: grupo O (61%), grupo A (25%), Grupo B (14%) y Grupo AB (0%). Lo cual varía respecto a la prevalencia reportada en 1983 por Zavala y cols., (64) quien en población mexicana describe: grupo O (67.7%), grupo A (23.4%), Grupo B (9.7%) y Grupo AB (1.7%) y a la reportada por Méndez (65) en 2004 quien encontró la siguiente distribución: grupo O (62.1%), grupo A (20.3%), Grupo B (7.2%) y Grupo AB (0.7%). Con lo cual, es evidente que existe una transición evolutiva del grupo sanguíneo.

Efecto de los FR asociados a la FA sobre el FvW

La variabilidad en las concentraciones plasmáticas del FvW, como un marcador de disfunción endotelial en los pacientes con FA, se ve influenciada por la presencia o ausencia de factores de riesgo cardiovascular. La disfunción endotelial juega un rol muy importante en la fisiopatología vascular en enfermedades como insuficiencia cardiaca (IC), hipertensión arterial sistémica (HAS), diabetes mellitus (DM) y el antecedente de un evento vascular cerebral (EVC); las cuales son entidades nosológicas que desempeñan un papel

importante en la fisiopatología del daño vascular, debido a la fuerza de cizallamiento constante (*shear stress*) sobre la pared vascular que afecta la integridad y la función de las células endoteliales, lo que conduce a una secreción del FvW en estos trastornos (66).

La insuficiencia cardiaca (**IC**) puede afectar los niveles plasmáticos del FvW. (54) Lip y cols., en 2005 reportaron que los pacientes con FA e IC, tuvieron un FvW más alto, de 154 IU/dl respecto a los pacientes con FA sin IC, 144 IU/dl. En nuestro estudio se observa esta misma relación, ya que los pacientes con FA e IC tuvieron 144.5 IU/dl y los de FA sin IC 140 IU/dl sin embargo, no hubo diferencias significativas (p 0.962). Por otro lado, las concentraciones plasmáticas del FvW son mayores en el estudio de Lip debido a que incluyó pacientes con FA que tenían una IC descompensada (FEVI < 35%), mientras que los pacientes de nuestro estudio tenían una IC compensada (FEVI de 60.2%).

El efecto de la hipertensión arterial sistémica (**HAS**) sobre las concentraciones plasmáticas del FvW en pacientes con FA se muestra en el estudio de Kalyonku y cols, (66) quien reporta que los pacientes con FA e HAS tienen niveles plasmáticos más elevados (169 IU/dl), que los que tienen FA sin HAS (110 IU/dl). En nuestro trabajo, las concentraciones plasmáticas del FvW en los pacientes con FA con HAS si fueron más elevadas (153.1 ± 27.1 IU/dl) que en los pacientes con FA sin HAS (140.9 ± 26.5 IU/dl) sin embargo, a pesar de que no se encontró una diferencia entre los grupos (p 0.06), se puede apreciar una tendencia hacia la significancia. Nuestros valores del FvW resultaron menores que las del estudio de Kalyonku, debido a que este autor incluyó pacientes con FA valvular (38% con estenosis mitral) y está bien descrito que la FA valvular tiene mayores concentraciones plasmáticas del FvW que la FA no valvular.

El efecto de la **edad** sobre las concentraciones plasmáticas del FvW está bien demostrado (61). Nuestro estudio muestra que los pacientes con FA ≥ 75 años tienen concentraciones plasmáticas del FvW más elevadas que los pacientes con FA < 75 años (153.2 ± 4.6 IU/dl vs 136.8 ± 4.1 IU/dl, p 0.01). Lo anterior también queda evidenciado en el estudio de Roldan y cols. (67), quien en 2011 incluyó pacientes con FA mayores de 75 años (edad media, 76 años) y las concentraciones plasmáticas del FvW fueron de 171 IU/dl. Por otro lado, Fu y

cols., (68) en el 2011, en una población de pacientes menores de 75 años (edad media de 54 años), el FvW fue bajo, 117 IU/dl. Además, en nuestro estudio, se encontró que existe una correlación positiva entre la edad y el FvW (p 0.014), y se calculó el efecto de la edad sobre las concentraciones del biomarcador y se encontró que por cada año de edad que pasa, aumenta 0.76 IU/dl el FvW, es decir, cada 10 años el FvW se eleva 7.6 IU/dl.

El efecto de la Diabetes (**DM**) sobre los niveles del FvW se muestra en el estudio de Kalyonku y cols (66) quien en el 2009 encontró que los pacientes con FA y DM tenían mayores concentraciones del FvW respecto a los pacientes con FA sin DM (142 IU/dl vs 110 IU/dl). Mientras que en nuestro estudio, los pacientes con FA y DM tuvieron 145.8 ± 23 IU/dl y los participantes con FA sin DM mostraron 143.3 ± 26.7 IU/dl (p 0.725), lo anterior, es muy probable que se deba al bajo porcentaje de pacientes diabéticos (31.9%).

El aumento en las concentraciones plasmáticas del FvW en pacientes con **EVC previo** es ampliamente reconocido y se asocia con la aparición de nuevos eventos cerebrovasculares isquémicos (69), tal como está descrito en el estudio de Conway y cols. (31) quien en 2002 demuestra que se produjo un aumento del FvW en pacientes con EVC previo, respecto a aquellos sujetos con FA que no habían presentado un EVC (154 IU/dl vs 145 IU/dl). En nuestro estudio se observa esta misma tendencia, ya que los pacientes con FA con antecedente de un EVC tuvieron 143.8 ± 9.4 IU/dl y los pacientes con FA sin EVC previo, 137.7 ± 3.5 IU/dl (p 0.560); el no encontrar una diferencia significativa entre ambos grupos, parece estar relacionada con el número de pacientes con EVC previo (20%).

Según el estudio Framingham, los varones tienen 1.5 veces más riesgo de FA que las **mujeres** por razones que hasta ahora se desconocen (13), ello coincide con nuestros resultados donde hay una mayor frecuencia de hombres que mujeres (57% vs 43%). Por otro lado, el sexo femenino parece influir sobre las concentraciones plasmáticas del FvW: en el estudio de Freestone y cols., (70), donde se incluyó un 62% de mujeres, el FvW fue de 175 IU/dl. Mientras que en el estudio de Li-Saw-Hee y cols (71) donde reclutó un alto porcentaje de hombres (80%), las concentraciones plasmáticas del FvW fueron menores (137 IU/dl). En nuestro trabajo, las pacientes con FA del sexo femenino tuvieron mayores

concentraciones plasmáticas del FvW (144.8 ± 4.6 IU/dl), respecto a los participantes con FA del sexo masculino (140.5 ± 4.4 IU/dl), sin embargo, esta diferencia no fue significativa (p 0.841), debido probablemente al menor porcentaje de mujeres.

Finalmente, para poder evaluar el efecto que pudieran tener los factores de riesgos asociados a la FA (IC, HAS, DM, edad, sexo femenino y antecedente de EVC), los factores constitutivos (grupo sanguíneo) y el uso del anticoagulante sobre las concentraciones plasmáticas del FvW, se hizo un análisis de regresión lineal múltiple para discriminar y determinar los factores que realmente afectaron al FvW. En nuestro estudio, los únicos 2 factores implicados en la modificación de las concentraciones plasmáticas del FvW fueron la acenocumarina (p 0.007) con un coeficiente estandarizado de -15.31 IU/dl (disminuye el FvW) y el grupo sanguíneo, con un coeficiente de estandarización de +33.83 IU/dl (aumenta el FvW con el grupo No-O). Mientras que el resto de los factores de riesgo fueron discriminados por no tener un efecto sobre las concentraciones del FvW.

Estratificación del Riesgo de EVC

Las escalas de riesgo CHADS2 y CHA2DS2VASc son una manera útil para determinar el riesgo de tromboembolismo en la FA (45). La escala CHADS2 es fácil de aplicar, pero desafortunadamente tiene un valor predictivo moderado para predecir un EVC. En cambio la CHA2DS2-VASc, es más completa y eficaz para determinar el riesgo (mejor valor predictivo). (4). En nuestro estudio, queda evidenciado lo anterior debido a que: la escala de riesgo CHA2DS2Vasc consiguió diferenciar mejor a los pacientes con riesgo de EVC elevado respecto a la escala CHADS2 (88% vs 68%). Y el porcentaje de detección de pacientes con FA con riesgo tromboembólico bajo-moderado de acuerdo al CHA2DS2Vasc y CHADS también fue diferente (12% vs 32%).

Lo anterior tiene una implicación clínica muy importante, puesto que de acuerdo a la Guía de práctica clínica, diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, en los pacientes con un CHADS2 de 0 solo se recomienda ASA o nada (1), y en nuestro estudio, en el grupo

de pacientes con FA sin anticoagulante solo el 8% cumplió con este requisito. En los pacientes con CHADS de 1, se recomienda tomar ASA o acenocumarina (1), lo que implica que hasta el 19% de los pacientes del grupo (clasificados como de riesgo moderado) estuviera tomando ácido acetil salicílico y no la acenocumarina; sin embargo, el resto de las participantes del grupo con FANV que no estaba en una terapia anticoagulante (72%), tenían un CHADS ≥ 2 , es decir, que deberían estar anticoagulados a menos que existiera una contraindicación y en nuestro estudio, los pacientes con FA tenían un HASBLED de 1.14 ± 0.72 , lo cual no contraindicaba el inicio de la terapia antitrombótica con cumarínicos.

Finalmente, al comparar los valores del CHADS2 y el CHADSVasc entre los pacientes con FA que estaban en tratamiento con acenocumarina y los pacientes con FA que no tomaban el anticoagulante, mediante un análisis de comparación de medias entre los 3 tipos de riesgo (bajo, moderado y alto) no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las 2 escalas: CHADS (p 0.556, Kruskal-Wallis) y CHA2DS2Vasc (p 0.856, Kruskal-Wallis). Con ello se pudiera inferir que el riesgo tromboembólico de sufrir un EVC es el mismo entre pacientes con y sin acenocumarina.

FvW y VPM

Un indicador de activación plaquetaria es el volumen plaquetario medio (VPM), ya que se ha reportado que su valor aumenta en cuadros agudos de lesión como en el infarto agudo al miocardio y en los síndromes coronarios agudos (24). Nuestros resultados demuestran que existe una correlación positiva entre el VPM y el FvW (p 0.003) donde por cada aumento de 1 fl en el tamaño de la plaqueta, aumentan 5.9 IU/dl las concentraciones plasmáticas del FvW.

El VPM de los pacientes de estudio oscilo entre 6.9 fl y 15.1 fl, con una media de 10.1 ± 1.8 fl; y al comparar el VPM entre los 2 grupos de participantes, se observó que los pacientes con FA que tomaban la acenocumarina tenían un VPM menor respecto al grupo sin el anticoagulante (8.6 ± 0.4 fl vs 11.5 ± 0.2 fl). Lo anterior se explica por el hecho de

que los pacientes con FA tienen un estado protrombótico que implica un aumento en la trombina, la cual produce una disociación del FvW en la unión con el Factor VIII de la coagulación y ocasiona que el FvW produzca una activación y agregación plaquetaria, que finalmente se traduce en un aumento del tamaño de las plaquetas (aumento del VPM). Y Por otro lado, la acenocumarina al inhibir 4 de los factores de la coagulación, produce una disminución en las concentraciones plasmáticas de la trombina y ello evita una mayor activación plaquetaria, por lo que disminuye el VPM en los pacientes con FA que toman el ACO. Actualmente no hay reportes en la literatura que evalúen la asociación entre el VPM y el FvW en pacientes con FA.

FvW y Diámetro de la AI

Un hallazgo importante en los pacientes con FA es la presencia de dilatación de la AI (diámetro >45 mm), en pacientes sanos el volumen de la AI se acepta con un valor máximo normal de 30 ml/m². Esta dilatación de la aurícula condiciona y favorece la recurrencia y persistencia de la FA (16). En nuestros pacientes queda demostrada por ecocardiografía la evidente dilatación de la AI, con un diámetro de 53.5 ± 9.2 mm y un volumen de 78.5 ± 27.7 ml/m². Además, se encontró una correlación entre las concentraciones plasmáticas del FvW y el tamaño de la AI con un coeficiente de determinación del 35% ($p < 0.001$) y una asociación en donde por cada 1 mm de aumento en el tamaño de la AI, aumentan 1.7 IU/dl las concentraciones del FvW.

Otro factor que afecta la variabilidad en las concentraciones del FvW es el determinante genético; estudios en gemelos han demostrado que el 66% de las variaciones del FvW en plasma se determinan genéticamente (72). Sin embargo, este factor no fue posible analizarlo en nuestro grupo de pacientes.

Hipercoagulabilidad y DD

En pacientes con FA existe un estado de hipercoagulabilidad debido al aumento en las concentraciones plasmáticas del Dímero-D (DD); en los pacientes con FA con un estado protrombótico, el aumento en las concentraciones de trombina, hacen que ésta fragmente al plasminógeno en plasmina y este último a su vez escinde las uniones cruzadas de la fibrina, liberando productos de degradación de la fibrina y exhibiendo el antígeno del DD. (39). Por otro lado, la acenocumarina disminuye los niveles plasmáticos del DD debido a la inactivación de la trombina (44), siempre y cuando el INR este dentro de parámetros óptimos (2.0-3.0). (56) En nuestro estudio las concentraciones plasmáticas del DD estuvieron más elevadas (≥ 400 ng/ml) en el grupo de pacientes con FANV que no tenían tratamiento anticoagulante (30/36, 83.3%) respecto al grupo de pacientes que tomaban acenocumarina (7/36, 19.4%).

Los pacientes con FA que no tomaban el anticoagulante tuvieron un INR de 1.3 ± 0.4 , mientras que los participantes con FA que tomaban acenocumarina el INR fue de 2.1 ± 0.9 . La correlación entre el control de la anticoagulación mediante la medición del INR y el Dímero-D está bien demostrada en el estudio de Nakatani y cols. (56) quien en el 2012, en un estudio longitudinal prospectivo, con pacientes con FANV que estaban en tratamiento con warfarina, los valores bajos del INR (< 2.0) estaban asociados con niveles elevados de dímero D ($R^2=0.917$, $P<0.01$). Este resultado sugiere que la calidad del control de la anticoagulación influye en el estado protrombótico de los pacientes con FA que recibe terapia anticoagulante. Y es por ello que en nuestro estudio los pacientes con FA que no tomaban la terapia anticoagulante tenían mayor cantidad del DD, debido a que su INR era de 1.3 ± 0.4 ; lo anterior también explica porque en 5 de los 7 pacientes con FA que estaban en tratamiento con la acenocumarina, estaban elevadas las concentraciones plasmáticas del DD elevado, ya que tenían una media del INR de 1.9 ± 0.2 (< 2.0).

Finalmente, por otro lado, hubo 6 personas (16,7%) con FANV que no tenían tratamiento con acenocumarina y aun así tuvieron concentraciones plasmáticas del DD bajas (< 400 ng/ml) y por otro, hubo 2 sujetos (5.5%) del grupo de pacientes con FA en tratamiento con

acenocumarina, que tenían el INR en rango óptimo (2.0-3.0) y aun así mostraron niveles elevados del DD. Pudiéndose explicar por el antecedente de haber presentado un EVC previo y también, quizás por un determinante genético.

XIV. CONCLUSIONES

Los pacientes con Fibrilación Auricular No Valvular (FANV) se asociaron a un estado protrombótico manifestado por el aumento en las concentraciones plasmáticas del Factor de von Willebrand (FvW) y el Dímero-D (DD).

Los pacientes con FANV que estaban en tratamiento con acenocumarina tuvieron concentraciones plasmáticas más bajas de los biomarcadores de disfunción endotelial (FvW) y Trombosis (DD), respecto a los pacientes con FANV que estaba sin terapia anticoagulante. Lo anterior, demuestra el beneficio del uso de acenocumarina en estos pacientes para disminuir el riesgo de EVC.

Las escalas de estratificación de riesgo tromboembólico, CHADS2 y CHA2DS2Vasc, no identificaron diferencias entre los pacientes con FANV con y sin acenocumarina. Y al contrastarlas, se encontró que la CHA2DS2vasc es más específica para detectar pacientes con riesgo elevado, respecto al CHADS2.

Los pacientes con FA paroxística tienen las concentraciones plasmáticas del FvW más elevadas que los pacientes con persistente o permanente.

Los participantes con FANV de grupo sanguíneo O, tienen 23.9% menor concentraciones plasmáticas del FvW que los sujetos de grupos sanguíneos A y B.

Los factores de riesgo asociados al incremento en el FvW en la FANV fueron: edad, tipo sanguíneo A y B y el no tener tratamiento con acenocumarina.

Existe una correlación positiva entre las concentraciones plasmáticas del FvW y la edad, el VPM y el tamaño de la AI.

XV. PERSPECTIVAS

La fibrilación auricular es una patología muy frecuente y a pesar de que la acenocumarina es la piedra angular en el tratamiento para la prevención de un evento vascular cerebral, asociado a la arritmia, se le tiende a subestimar por parte de la comunidad médica.

Nuestro equipo de trabajo propone converger en un proceso común de autorreflexión en la comunidad médica (a través de la difusión de los resultados obtenidos) para promover un cambio de cultura institucional capaz de revalorizar el uso de la terapia anticoagulante en los pacientes con FA, dado que el riesgo de sangrado severo por estos fármacos es mucho menor que el riesgo de un EVC por no anticoagularlos.

Se buscara ampliar los horizontes de reflexión sobre el tema de la FA y la anticoagulación, a través de la difusión de un artículo original donde se plasmen los resultados y se publiquen en una revista médica nacional un factor de impacto importante.

Por otra parte, es de vital importancia que el Médico de los 3 niveles de atención conozca y aplique las indicaciones que están establecidas en la Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la FA de la secretaria de salud, con la finalidad de ofertar un servicio de salud de calidad a los pacientes con esta entidad nosológica.

Este estudio, abre las puertas a la investigación sobre el efecto que pueda estar teniendo la inflamación (IL-6, hs-PCR) asociados a los biomarcadores protrombóticos (FvW, DD, PAI-1, P-Sel), lo cual ayudaría a explicar, porque hay pacientes que a pesar de tener un tratamiento anticoagulante, con niveles óptimos del INR, siguen presentándose cuadros de EVC, quizás asociados a un estadio proinflamatorios.

XVI. BIBLIOGRAFÍA

1. Guía de práctica clínica, diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular. México: Secretaría de Salud. Actualizada en febrero de 2011. Disponible en http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/014_GPC_FibrilacionAuricular/SS_014_08_EyR.pdf
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370-2375
3. Holstenson E, Ringborg A, Lindgren P, et al. Predictors of costs related to cardiovascular disease among patients with atrial fibrillation in five european countries. *Europace* 2011; 13: 23-30.
4. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Lewy D, Vasan RS, D'Ágostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA; Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004. 110: 1042-1046.
5. Caro JJ. An economic model of stroke in atrial fibrillation: the cost of suboptimal oral anticoagulation. *Am J Manag Care* 2004; 10 (Suppl): S451-461
6. Savelieva I, Camm J. Update on atrial fibrillation: part I. *Clin Cardiol* 2008; 31: 55-62
7. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-2429
8. Iturralde-Torres P, Lara-Vaca S, Cordero-Cabra A, et al. Diseño de un registro multicéntrico para evaluar control de ritmo contra control de la frecuencia en fibrilación

- auricular: Registro Mexicano de Fibrilación Auricular (ReMeFA). Arch Cardiol Mex 2011; 81 (1): 13-17
9. Camm AJ, Lip GYP, De Caterine R, et al. Actualización detalla de las guías de la ESC para el manejo de la fibrilación auricular 2012. Rev Esp Cardiol 2013; 66 (1): 54.e1-e24
 10. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation 2014; 129: 000-000
 11. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ 2011; 342: d124
 12. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. Circulation 1998; 98 (10): 946-952
 13. Kannel W, Benjamin E. Current perceptions of the epidemiology of atrial fibrillation. Cardiol Clin 2009; 27: 1-19
 14. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, et al. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation-a translational appraisal. Physiol Rev 2011; 91 (1): 265-325.
 15. Jalife J. Déjà vu in the theories of atrial fibrillation dynamics. Cardiovasc Res 2011; 89 (4): 766-775.
 16. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association

- of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440-1463.
17. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2001; 344: 1411-1420.
 18. Ruigómez A, Johansson S, Wallander MA, et al. Risk of mortality in a cohort of patients newly diagnosed with chronic atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord* 2002; 2: 5
 19. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-988.
 20. Heppell RM, Berkin KE, McLenachan JM, et al. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart* 1997; 77: 407-411
 21. Martínez-Murillo C. I Bases de la hemostasia y trombosis. *Gac Med Mex* 2003; 139 (2): S28-S68.
 22. Paramo JA, Panizo E, Pegenaute C, Lecumberri R. Coagulación 2009. Una visión moderna de la hemostasia. *Rev Med Iniv Navarra* 2009; 53 (1): 19-23.
 23. Rijken DC, Lijnen R. New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system. *J Thromb Haemostas* 2009; 7: 4-13.
 24. Demirin H, Ozhan H, Ucgun T, Celer A, Bulur S, Cil H, et al. Normal range of mean platelet volume in healthy subjects: Insight from a large epidemiologic study. *Thromb Res* 2011; 128: 358-360.

25. Kaski JC, Arreola-Moreno AL. Inflamación y trombosis en la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64 (7): 551-553
26. Lequin R. Enzyme immunoassay (EIA) Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Clinical Chemistry* 2005; 51(12): 2415-2418
27. Choudhury A, Lip GYH. Atrial fibrillation and the hypercoagulable state: from basic science to clinical practice. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33: 282-289
28. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009; 373: 155-166
29. Majlif-Cruz A, Espinoza-Larrañaga F. Fisiopatología de la trombosis. *Gac Med Mex* 2007; 143 (1): 11-14
30. Badimón L, Martínez-González J. Disfunción endotelial. *Revista Española de Cardiología* 2006; 6: 21-30
31. Conway DSG, Pearce LA, Chin BS, et al. Plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 1321 patients with non-valvular atrial fibrillation: relationship to stroke risk factors. *Circulation* 2002; 106: 1962-1967
32. Steffel J, Lüscher T. Predicting the development of atherosclerosis. *Circulation* 2009; 119: 919-921
33. Nordoy A. Haemostatic factors in coronary heart disease. *J Intern Med* 1993; 233: 377-383.
34. Wolf G. Not known from ADAM (TS-13) – novel insights into the pathophysiology of thrombotic microangiopathies. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1687-1693

35. Conway DSG, Pearce LA, Chin BS, et al. Prognostic value of plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 994 patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 107: 3141-3145
36. Gill JC, Endres-Brooks J, Bauer PJ, MarksWJ, Montgomery RR. The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood* 1987; 69: 1691-1695.
37. Mannucci PM, Lattuada A, Castaman G, Lombardi R, Colibretti ML, Ciavarella N, Rodeghiero F. Heterogeneous phenotypes of platelet and plasma von Willebrand factor in obligatory heterozygotes for severe von Willebrand disease. *Blood* 1989; 74: 2433-2436.
38. Jenkins PV, O'Donnell JS. ABO Blood group determinates plasma von Willebrand factor levels: a biologic function after all? *Transfusion* 2006; 46: 1836-1844.
39. Horan JT, Francis CW. Fibrin degradation products, fibrin monomer and soluble fibrin in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27 (6): 657-66
40. Somló M, Tomcsányi J, Nagy E, et al. D-dimer determination as a screening tool to exclude atrial thrombi in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003; 92: 85-87
41. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood* 2009; 113(13): 2878-87.
42. Inoue H, Nozawa T, Okumura K, Lee JD, Shimizu A, Yano K. Prothrombotic activity is increased in patients with nonvalvular atrial fibrillation and risk factors for embolism. *Chest* 2004; 126: 687-692.
43. Nozawa T, Inoue H, Iwasa A, et al. Effects of anticoagulation intensity on hemostatic markers in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Circ J* 2004; 68: 29-34

44. Lip GY, Lowe GD, Rumley A, et al. Increased markers of thrombogenesis in chronic atrial fibrillation: effects of warfarin treatment. *Br Heart J* 1995; 73: 527-533
45. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-2870
46. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, Fog-Peterson ML, Raunso J, Gadsboll N, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirina, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010; 170 (6): 1433-1441.
47. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 160S-198S
48. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, et al. Oral Anticoagulants: Mechanism of Action, Clinical Effectiveness and Optimal Therapeutic Range. *CHEST* 2001; 119: 8S-21S.
49. Chávez-Torres R, Elizalde-Barrera CI, Barragán-Jiménez Z, et al. Comparación de dosis fija versus de reducción de acenocumarina en pacientes con trombosis venosa profunda para alcanzar una razón normalizada internacional entre 2 y 3 segundos. *Med Int Mex* 2013; 29: 135-141
50. Soldevila JG, Martínez MD, Duran I, et al. Evaluación de riesgo tromboembólico y hemorrágico de los pacientes con fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol Supl* 2013; 13(C): 9-13
51. Talavera JO, Rivas-Ruiz R, Bernal-Rosales LP. Tamaño de muestra. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011; 45 (5): 517-522

52. Kamath S, Blann AD, Caine GJ, et al. Platelet P-Selectin Levels in Relation to Plasma Soluble P-Selectin and β -Thrombomodulin Levels in Atrial Fibrillation. *Stroke* 2002; 33: 1237-1242.
53. Heeringa J, Conway DSG, Van Der Kuip DAM, Hofman A, Breteler MMB, Lip GYH, et al. A longitudinal population-based study of prothrombotic factors in elderly subjects with atrial fibrillation: the Rotterdam Study 1990-1999. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1944-1949.
54. Lip GYH, Pearce LA, Chin BSP, Conway DSG, Hart RG. Effects of congestive heart failure on plasma von Willebrand Factor and soluble P-selectin concentrations in patients with non- valvular atrial fibrillation. *Heart* 2005; 91: 759-763.
55. Lee S, Monz BU, Clemens A, Brueckmann M, Lip GY. Representativeness of the dabigatran, apixaban and rivaroxaban clinical trial populations to real-world atrial fibrillation patients in the United Kingdom: a cross-sectional analysis using the General Practice Research Database. *BMJ Open* 2012; 2: 1-8.
56. Nakatani Y, Mizumaki K, Nishida K, Hirai T, Sakabe S, Oda Y, et al. Anticoagulation Control Quality Affects the D-Dimer Levels of Atrial Fibrillation Patients. *Circ J* 2012; 76: 317-321
57. Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Lip GYH. Effects of Fixed Low-Dose Warfarin, Aspirin-Warfarin Combination Therapy, and Dose-Adjusted Warfarin on Thrombogenesis in Chronic Atrial Fibrillation. *Stroke* 2000; 31: 828-833.
58. Freestone B, Gustafsson F, Chong AY, Corell P, Kistorp C, Hildebrandt P, et al. Influence of Atrial Fibrillation on Plasma Von Willebrand Factor, Soluble E-Selectin and N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide Levels in Systolic Heart Failure. *Chest* 2008; 133: 1203-1208.
59. Barber M, Tait RC, Scott J, Rumley A, Lowe GDO, Stott DJ. Dementia in subjects with atrial fibrillation: hemostatic function and the role of anticoagulation. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1873-1878.

60. Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Gurney D, Lip GY. Plasma von Willebrand factor, fibrinogen and soluble P-selectin levels in paroxysmal, persistent and permanent atrial fibrillation. Effects of cardioversion and return of left atrial function. *Eur Heart J* 2001; 22: 1741-1747.
61. Freestone B, Chong AY, Nuttall S, Blann AD, Lip GYH. Soluble E-selectin, von Willebrand Factor, Soluble Thrombomodulin, and Total Body Nitrate/Nitrite Products as Indices of Endothelial Damage/Dysfunction In Paroxysmal, Persistent, and Permanent Atrial Fibrillation. *Chest* 2007; 93: 495-499.
62. Scridon A, Girerd N, Rugeri L, Nonin-Babary E, Chevalier P. Progressive endothelial damage revealed by multilevel von Willebrand factor plasma concentrations in atrial fibrillation patients. *Europace* 2013; 15(11):1562-1566.
63. Muñoz G, Viveros ME, Areán CA, Vega HE, López SE, Gómez A. Von Willebrand Factor plasma levels variability in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of Atrial Fibrillation* 2015; 7 (4): 000-000.
64. Zavala C, Velázquez-Ferrari MA, Navarrete C, Rosales-Corona J, Lisker R. Estimation of the number of females at risk of isoimmunization to the Rh (D) antigen in a sample of the population attended at the Instituto Mexicano del Seguro Social. *Arch Invest Med* 1983; 14: 199-206
65. Méndez E. Frecuencia de los grupos sanguíneos ABO y Rh (D) en la zona media del Estado de San Luis Potosí. *Rev Fac Med UNAM* 2004; 47 (1): 21-23
66. Kalyoncu U, Dizdar O, Duman AE, Karadag O, Tufan A, Yucel O, et al. Alterations of von Willebrand Factor and Ristocetin Cofactor Activity During Atrial Fibrillation. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009; 15 (1): 103-108.
67. Roldán V, Marín F, Muiña B, Torregrosa JM, Hernández-Romero D, Valdés M, et al. Plasma von Willebrand Factor Levels Are an Independent Risk Factor for Adverse

Events Including Mortality And Major Bleeding in Anticoagulated Atrial Fibrillation Patients. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2496-2504.

68. Fu R, Wu S, Wu P, Qiu J. A Study of blood soluble P-selectin, fibrinogen and von Willebrand factor levels in idiopathic and lone atrial fibrillation. *Europace* 2011; 13: 31-36.
69. Lip GYH, Blann A. von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vasculare disorders? *Cardiovascular Research* 1997; 34: 255-265.
70. Freestone B, Chong AY, Nuttall S, Lip GYH. Impaired flow mediated dilatation as evidence of endothelial dysfunction in chronic atrial fibrillation: Relationship to plasma von Willebrand factor and soluble E-selectin levels. *Thrombosis Research* 2008; 122: 85-90
71. Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Lip GYH. A Cross-Sectional and Diurnal Study of Thrombogenesis Among Patients With Chronic Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1926-1931.
72. Orstavik KH, Magnus P, Reisner H, Berg K, Graham JB, Nance W. Factor VIII and factor IX in a twin population: evidence for a major effect of ABO locus on factor VIII level. *Am J Hum Genet* 1985; 37: 89-101.

XVI. ANEXOS

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION REGIONAL EN MICHOACÁN
CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE MICHOACÁN
HOSPITAL GENERAL REGIONAL N° 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Marcadores de Disfunción Endotelial y Trombosis en pacientes con Fibrilación Auricular No Valvular en tratamiento con Acenocumarina”

Morelia, Michoacán, a _____ de _____ del 201_____

Usted ha sido invitado a participar en el estudio de investigación titulado: Marcadores de disfunción endotelial y trombosis en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Registrado ante el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social con el número R-2013-1602-14

El siguiente documento le proporciona información detallada sobre el mismo. Por favor léalo atentamente.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO

La fibrilación auricular es una enfermedad cardiaca que se puede acompañar de la formación de un trombo (coagulo) a nivel de una de las cavidades del corazón y con el aumento en las concentraciones de algunas moléculas (conocidas como biomarcadores), las cuales, si están muy elevadas pueden producir una embolia cerebral.

La acenocumarina (acenocumarol) es un fármaco anticoagulante asociado a la disminución de estas moléculas o biomarcadores.

La finalidad del estudio es conocer los niveles sanguíneos de estas moléculas (biomarcadores) en pacientes con fibrilación auricular que están en tratamiento con el anticoagulante (acenocumarina) y pacientes que no toman ningún anticoagulante.

PROCEDIMIENTOS

Se le ha explicado que su participación en este estudio consistirá en que el Médico le realizará una serie de preguntas relacionadas con su estado actual y los medicamentos que está tomando, para conocer si puede participar en el estudio; le tomará algunas medidas corporales como peso, talla, frecuencia cardiaca (que tan rápido late su corazón), frecuencia respiratoria (que tan rápido está respirando) y presión arterial, para conocer su estado de salud; le tomará una muestra de sangre de una de las venas de su antebrazo, para medir niveles de: azúcar (glucosa), grasas (colesterol, triglicéridos) y las moléculas o biomarcadores (FvW y DD) con el propósito de conocer el estado de coagulación en su sangre. También se le tomará un Ecocardiograma (ultrasonido del corazón) para descartar una lesión estructural de su corazón y se le realizará un Electrocardiograma (estudio del ritmo del corazón) para confirmar su arritmia cardiaca.

RIESGOS Y MOLESTIAS

Los posibles riesgos y molestias derivados de su participación en el estudio, son los siguientes:

La toma de la muestra de sangre venosa de uno de sus antebrazos, le puede causar una ligera molestia al introducir o retirar la aguja; ocasionalmente se puede lastimar la vena y se puede producir un hematoma (sangrado local) en el sitio de la punción, al final de la toma de la muestra, lo anterior se reduce al mínimo si mantiene presionado el sitio puncionado con una torunda (bolita de algodón) húmeda con alcohol etílico.

Para el Ecocardiograma se descubrirá el tórax (pecho) para que se le coloque gel ionizado y el transductor de sonido, por lo que la única molestia es sentir un ligero frío por la aplicación del gel y en ocasiones una ligera presión (no dolorosa) en el sitio de la aplicación del transductor.

Para el Electrocardiograma se descubrirá el tórax (pecho) para que se le coloquen los electrodos (chupones) del electrocardiógrafo, por lo que la única molestia es sentir un ligero frío por la aplicación del gel y en ocasiones una ligera succión (no dolorosa) en el sitio de la aplicación de los electrodos.

BENEFICIOS

Los beneficios que obtendrá al participar en el estudio son: le realizarán una evaluación clínica sobre su estado de salud; le medirán algunas moléculas en la sangre (biomarcadores) que no son estudios de rutina, con la finalidad de conocer su estado de coagulación en la sangre; le ajustarán su tratamiento (en caso que así se requiera); y recibirá un pronóstico sobre su estado de salud general.

La información obtenida de este estudio ayudará a comprender mejor estos biomarcadores en la población mexicana y en el futuro se planea proponerlo como un método diagnóstico y pronóstico para una embolia cerebral en pacientes con fibrilación auricular.

INFORMACIÓN DE RESULTADOS Y ALTERNATIVAS DEL TRATAMIENTO

El investigador responsable se ha comprometido a darle información oportuna sobre cualquier resultado o procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para su estado de salud, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que pudiera tener acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo: los riesgos, los beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con su tratamiento.

PARTICIPACIÓN O RETIRO

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Es decir, que si usted no desea participar en el estudio, su decisión, no afectará su relación con el IMSS ni su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que ya recibe. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en el momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS. Para los fines de esta investigación, sólo utilizaremos la información que usted nos ha brindado desde el momento en que aceptó participar hasta el momento en el cual nos haga saber que ya no desea participar.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD

La información que proporcione y que pudiera ser utilizada para identificarlo (como su nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad. Nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante el estudio, al menos que usted así lo desee. NO se dará información que pudiera revelar su identidad, siempre su identidad será protegida y ocultada, le asignaremos un número para identificar sus datos y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestra base de datos.

BENEFICIOS AL TÉRMINO DEL ESTUDIO:

Al término del estudio usted recibirá un informe médico con el resumen de resultados de laboratorio clínico, de las moléculas o biomarcadores, del ecocardiograma y el electrocardiograma. Se le dará consejería sobre factores de riesgo cardiovascular y medidas de prevención, además en caso de que su estado de coagulación este alterado, se le agendará una cita a la consulta externa de Medicina Interna.

PERSONAL DE CONTACTO EN CASO DE DUDAS O ACLARACIONES

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse con la Dra. Anel Gómez García, Investigador Responsable adscrito al CIBIMI (matrícula 11680652), al teléfono 3 22 26 00 extensión 1015; o con el Dr. Gerardo Muñoz Cortés, Médico Familiar adscrito al CIBIMI (matricula 99176844), al teléfono celular 44 33 47 79 07; o con el Dr. Helios Eduardo Vega Gómez, Médico Cardiólogo Adscrito al HGR-1 (matricula: 10373381) al teléfono 3 10 99 50 Ext 31759.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación del CNIC del IMSS: avenida Cuauhtémoc 330 4º piso bloque “B” de la Unidad de Congresos, Col. Doctores. México, D.F., CP 06720. Tel (55) 56 27 69 00 Ext 21230. Correo electrónico: conise@cis.gob.mx.

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción y se me ha dado una copia de este formato. Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre y Firma del Participante

Nombre y Firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

ANEXO 2. HISTORIA CLÍNICA

Ficha de Identificación

Nombre _____

No afiliación: _____ Tel: _____ Cel: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Ocupación: _____ Edo civil: _____

Domicilio: _____

Religión: _____ Escolaridad: _____ Servicio: (Urgencias) (MI) (Cardiología)

Motivo de consulta: _____

Diagnóstico de FA 1ª vez: Fecha _____ Servicio: _____

Antecedentes Heredofamiliares

(Cardiopatías/ Coagulopatías) _____

Antecedentes Personales No Patológicos

Actividad Física: (SI)(NO) Tipo: _____, _____ min. _____ veces/semana

Tabaquismo: (SI)(NO): _____ cigarros al día. _____ años fumando. Tiempo sin fumar _____

Alcoholismo: (SI)(NO): _____ veces al mes. _____ años tomando. ¿Hasta embriaguez? (SI)(NO)

Tiempo sin tomar: _____ Otras Drogas: _____

Antecedentes Personales Patológicos

Insuficiencia Cardíaca: (SI)(NO) Fecha Dx: _____. Fármacos-Dosis: _____

HAS: (SI)(NO) Fecha de Dx: _____. Fármacos y Dosis: _____

DIABETES: (SI)(NO) Fecha de Dx: _____. Fármacos y Dosis: _____

EVC o AIT (SI)(NO) Tipo _____ . Fecha Dx _____

Tx _____

Hipercolesterolemia: (SI)(NO) Fecha Dx: _____ . Fármaco-Dosis: _____

Hipertrigliceridemia: (SI)(NO) Fecha Dx: _____ . Fármaco-Dosis: _____

Enfermedad Arterial Periférica (SI)(NO) Fecha Dx _____ y Tx _____

Tromboembolia previa (SI)(NO) Fecha Dx _____ y Tx _____

Otra Enfermedad Crónica (SI) (NO)

Dx: _____ Fecha: _____ TX: _____

Dx: _____ Fecha: _____ TX: _____

Función Renal Alterada (SI)(NO) Fecha: _____ Tx: _____

Función Hepática Alterada (SI)(NO) Fecha: _____ Tx: _____

Cirugías: (SI)(NO). Dx (Año): _____

Transfusiones: _____

Alergias (fármaco): _____

Uso de AINES: _____ Ultima fecha: _____

Padecimiento Actual

Signos y síntomas al momento: _____

Antiarrítmico: _____

Antiagregantes: ASA, Clopidogrel. Tiempo y dosis _____

Anticoagulantes: Warfarina (), Acenocumarina (), Heparina (). Otro:

_____ Tiempo y Dosis _____

Hemorragias? (SI)(NO) Tipo _____ Atención en: _____

Exploración Física

Peso: _____ (Kg)

FR: _____ /min

Talla: _____ (m)

TA: _____ / _____ mmHg

FC: _____ /min

T: _____ °C

Estudios de Laboratorio

BHC: Eritrocitos _____ Hb _____ Hto _____ VGM _____ HCM _____

Plaquetas: _____ VPM: _____ Leucocitos _____ Linfocitos _____ %,

Monocitos: _____ % Eosinófilos _____ %, Basófilos _____ %, Neutrófilos _____ %.

QS: Glucosa: _____, Urea: _____, Creatinina: _____, Ácido Úrico: _____

Perfil Lípidos: TG: _____ Col-T: _____ C-VLDL _____ C-HDL: _____ C-LDL: _____

Tiempos de coagulación: TP: _____ _ INR: _____ TPT: _____

Biomarcadores:

FvW: _____

DD: _____

Estudios de Gabinete

Electrocardiograma de 12 derivaciones:

Ritmo: (Rítmico) / (ARRITMICO)

RR: (Regular) / (IRREGULAR)

Tipo Ondas: (Onda p) / (Onda f)

FVM: _____ latidos/min

Ecocardiograma:

Aurícula Izquierda (diámetro) _____ X _____ (mm)

Volumen AI _____ (ml)

Fracción de Expulsión _____ (%) Teich

Diagnóstico: (FA No Valvular) (FA Valvular)

ANEXO 3. REGISTRO DEL PROTOCOLO ANTE EL COMITÉ DE BIOÉTICA

Carta Dictamen

Página 1 de 1

MÉXICO
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 1602
H GRAL REGIONAL NUM 1, MICHOACÁN

FECHA 28/05/2013

DRA. ANEL GÓMEZ GARCÍA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

MARCADORES DE INFLAMACIÓN, DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y TROMBOSIS EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2013-1602-14

ATENTAMENTE

DR. (A.) MARIO ALBERTO MARTÍNEZ LEMUS
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 1602

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

http://sirelcis.imss.gob.mx/pi_dictamen_clis.php?idProyecto=2013-1998&idCli=1602... 28/05/2013