



FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS
"DR. IGNACIO CHÁVEZ"
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Memoria de tesis

Comparación del efecto del Rivaroxaban y Acenocumarina sobre las concentraciones de biomarcadores de disfunción endotelial e inflamación en pacientes con Fibrilación Auricular

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD

P R E S E N T A:

Medica Cirujana Partera
Carolina Martínez Mijares

Dirección de tesis:
Doctora en Ciencias Químico Biológicas
Martha Eva Viveros Sandoval

Medico especialista Cardiologo Intervencionista
Carlos Arturo Areán Martínez

Morelia, Michoacán
México
Julio, 2016





Morelia, Michoacán, a 5 de mayo de 2015

Martha Eva Viveros Sandoval
Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas
P r e s e n t e

Por este conducto me permito informarle el resultado de la evaluación del proyecto de investigación titulado: “**Estudio integral del factor de Von Willebrand como biomarcador de riesgo trombótico en pacientes con fibrilación auricular**”, sometido por Usted en la Convocatoria del Programa de Investigación 2015-2016.

De acuerdo a la tabla de evaluación que se publicó con anticipación en la página www.cic.umich.mx, y con los términos de referencia de la convocatoria, la calificación de su propuesta de proyecto de investigación fue de **82 puntos** de un total de 100 puntos, distribuidos en los siguientes conceptos generales:

Evaluación del Proyecto	40 puntos	(Máximo 50 puntos)
Trayectoria Académica	7 puntos	(Máximo 10 puntos)
Producción Académica	30 puntos	(Máximo 30 puntos)
Formación de Recursos Humanos	5 puntos	(Máximo 10 puntos)

En la consideración de que se aprobarán solamente los proyectos que tengan al menos 60 puntos, con montos de apoyo graduados de acuerdo con los niveles siguientes:

- 60 a 70 puntos, Nivel I
- 71 a 80 puntos, Nivel II
- 81 a 90 puntos, Nivel III
- 91 a 100 puntos, Nivel IV

Es importante señalar, que el monto de apoyo correspondiente a cada nivel, estará sujeto al techo financiero disponible tanto para 2015 como para 2016.

En caso de considerarlo necesario, Usted dispone de un término de **tres días hábiles** para presentar una solicitud de reconsideración de su evaluación y en 3 días hábiles posteriores a dicha fecha, el **Consejo de la Investigación Científica** le informará la calificación final.

A t e n t a m e n t e

Dr. Raúl Cárdenas Navarro
Presidente del Consejo de Investigación Científica



SECRETARIA DE SALUD
MICHOCAN
HOSPITAL GENERAL "DR.
MIGUEL SILVA"
ISIDRO HUARTE ESQ.
SAMUEL RAMOS
MORELIA, MICH.
C.P. 58000

"MICHOCAN TRABAJA"

DEPENDENCIA: HOSPITAL GENERAL
DR. MIGUEL SILVA

DEPARTAMENTO: ENSEÑANZA E
ENSEÑANZA

NÚMERO DE OFICIO: 5009/1172/13

EXPEDIENTE:

ASUNTO: APROBACION DE PROTOCOLO

Morelia, Michoacán, a 11 de diciembre 2013.

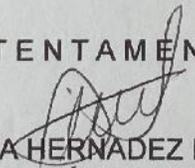
DRA. SANDRA EDITH LOPEZ CASTAÑEDA
Investigadora Principal
Presente

Estimada Dra. López.

Por este conducto informo a Usted que el Comité de Ética en Investigación, reviso y aprobó su proyecto titulado: **Estudio del Factor von Willebrand como biomarcador de trombosis y disfunción endotelial en pacientes con Fibrilación Auricular.**

No omito mencionarle que deberá presentar un informe final de su trabajo previo a la impresión del mismo.

ATENTAMENTE


DRA. SONIA HERNANDEZ RODRIGUEZ
PRESIDENTA DEL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"



HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

SHR*sev.

La Maestría en Ciencias de la Salud de la
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo
Pertenece al Padrón de Posgrados de Excelencia
Del CONACyT

La estudiante de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas
“Dr. Ignacio Chávez”
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo
Recibió beca del CONACyT
durante la realización de su tesis de Maestría en Ciencias de la Salud

El Comité Tutorial designado por la División de Estudios de Posgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez”
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, aprobó la memoria de tesis
que presentó:

Medica Cirujana Partera CAROLINA MARTÍNEZ MIJARES

Doctora en Ciencias Biomédicas
Graciela María Eugenia Letechipia Vallejo

Doctor en Ciencias Químico Biológicas
Sergio Gutiérrez Castellanos

Doctor en Ciencias Biológicas
Christian Cortés Rojo

Dirección de tesis

Doctora en Ciencias Químico Biológicas
Martha Eva Viveros Sandoval
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Medico Especialista Cardiólogo Intervencionista
Carlos Arturo Areán Martínez
Hospital General “Dr. Miguel Silva”. SSA

Colaboradores

Candidata a Doctora en Investigación en Medicina
Sandra Edith López Castañeda
Escuela Superior de Medicina Instituto Politécnico Nacional

La presente investigación se realizó en:

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas

“Dr. Ignacio Chávez”

División de Estudios de Posgrado

Laboratorio de Hemostasia y Biología Vascular

Hospital General “Dr. Miguel Silva”

Departamento de Cardiología

Formó parte del proyecto “Estudios del factor von Willebrand

como biomarcador de trombosis y disfunción endotelial

en pacientes con Fibrilación Auricular”

Núm de oficio: 5009/1172/13

Laboratorio de análisis clínico

Morelia Michoacán

A Dios, por todo
Todo lo que soy y tengo es por El y para El.
A mis maravillosos padres, por su amor, aliento y apoyo
Jazmín y Marcos, mis extraordinarios hermanos que me inspiran y admiro
Mis amigos incondicionales que siempre estuvieron para darme su mano
A mi equipo de trabajo, donde me sentí bienvenida, apoyada y bien aconsejada
A la Doctora Martha que creyó en mi y de quien aprendí montones
A Sandra por tu paciencia y tus instrucciones
A Evelyn, Elizabeth, Jenny y Joss, con amor
A mi tío Rigo, quien me a demostrado el alcance de la perseverancia



FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y
BIOLÓGICAS
“DR IGNACIO CHÁVEZ”



Comparación del efecto del Rivaroxaban y Acenocumarina sobre las concentraciones de biomarcadores de disfunción endotelial e inflamación en pacientes con Fibrilación Auricular

Introducción: La Fibrilación Auricular (FA) es una taquiarritmia supraventricular, un trastorno del ritmo cardíaco que aumenta conforme la edad y que en los países occidentales, tiene una prevalencia del 2% en población general. La presencia de FA aumenta de manera independiente el riesgo de trombosis y Evento Vascular Cerebral (EVC) hasta 5 veces. La FA no valvular es la arritmia cardíaca más frecuente en población adulta. Se ha demostrado que se trata de un estado de inflamación y protrombótico con el consecuente desarrollo temprano de una disfunción endotelial y un estado de hipercoagulabilidad, con aumento en las concentraciones plasmáticas de biomarcadores protrombóticos y de inflamación, lo cual puede ocasionar la liberación de un embolo y conducir a un EVC. **Objetivo:** Determinar si el tratamiento anticoagulante con inhibidor del Factor X tiene un mayor efecto que la acenocumarina sobre la concentración de biomarcadores de disfunción endotelial en muestras de pacientes con Fibrilación Auricular. **Material y métodos:** Estudio Comparativo, Prolectivo, Transversal con 3 grupos : Pacientes aún sin tratamiento (grupo 1), Pacientes en tratamiento con Acenocumarina (grupo 2) y Pacientes en tratamiento con Rivaroxabán (grupo 3) Se realizó por análisis Inmuno-Absorbente ligado a Enzima la determinación de la concentración de Factor von Willebrand (FvW), Interleucina 6 (IL-6) y Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) en cada grupo. **Resultados** se obtuvo una población total de 58 pacientes dividido en 3 grupos 22, 20 y 16. No hubo diferencia en las concentraciones de FvW entre los grupos. Con la IL6 hubo una diferencia significativa entre el grupo 2 y 3 con una p 0.0012. Con el TNF alfa no hubo diferencia entre ninguno de los grupos. **Conclusión:** el rivaroxaban no parece tener efecto sobre la inflamación a diferencia de la acenocumarina que cuenta con efecto inmunomodulador
Palabras clave: Fibrilación auricular, Trombosis, inflamación, EVC, anticoagulantes



FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS
"DR. IGNACIO CHÁVEZ"



Comparison from Rivaroxaban and Acenocumarina effect on endothelial dysfunction and inflammation biomarkers concentrations in patients with atrial fibrillation

Introduction: The Atrial Fibrillation (AF) is a supraventricular tachyarrhythmia, an alteration of the cardiac rhythm that increases with age and is estimated in the west countries a prevalence of 2% in general population. The presence of AF increases independently 5 times the risk of having a thrombosis event and stroke. Many of the patients are symptoms free with a high risk their first clinical manifestation might be an event of thromboembolism. It is proved these patients have an inflammation and protrombotic state with the consequent early development of an endothelial dysfunction and an hypercoagulability state with a protrombotic biomarkers rising and inflammation, causing the emboli formation and therefore a stroke. **Objective:** Define if the treatment with an anticoagulant like Factor X inhibitor has a greater effect than acenocumarin over the endothelial dysfunction biomarkers on samples from AF patients. **Material and methods:** Comparative, prospective and transversal study with 3 groups: Patients without treatment (group1), patients with acenocumarin treatment (group2) and patients with rivaroxaban treatment (group 3). It was performed an Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) to determine von Willebrand Factor (vWF), interleukin 6 (IL6) and Tumor Necrosis Factor alfa (TNF-alfa) concentrations in each patient group. **Results:** it was obtained a total patient population of 58 divided in three groups with 22, 20 and 16 each. There was no difference on the vWF concentration among the groups. There was a significant difference between group 2 and 3 on the IL6 concentration with a p 0.0012. There was no difference on the TNF-alfa concentration among the groups. **Conclusion:** The rivaroxaban appears no to have any effect above inflammation different to acenocumarin that has an immunomodulator effect

Key words: Atrial Fibrillation, thrombosis, inflammation, EVC, anticoagulant.

ABREVIATURAS

ACO anticoagulante

AI aurícula izquierda

ASA ácido acetilsalicílico

AVK antagonista de la vitamina K

DM2 Diabetes Mellitus tipo 2

ECG Electrocardiograma

ELISA análisis Inmuno-Absorbente ligado a Enzima

EVC Evento vascular cerebral

FA Fibrilación auricular

FANV Fibrilación auricular no valvular

FT Factor tisular

FvW Factor von Willebrand

FX Factor X

HAS Hipertensión arterial sistémica

IC insuficiencia cardíaca

IL-6 Interleucina 6

IMC índice de masa corporal

INR razón normalizada internacional

NACO nuevos anticoagulantes

ReMeFa Registro Mexicano de Fibrilación Auricular

TNF alfa factor de necrosis tumoral alfa

TP tiempo de protrombina

TTP tiempo de tromboplastina parcial

VPM volumen plaquetario medio

RELACION DE TABLAS		
		Página
Tabla I	Características demográficas por grupo de la población	25
Tabla II	Características de química sanguínea por grupo	26
Tabla III	Correlación con FvW	33
Tabla IV	Correlación con TNF alfa	34
Tabla V	Correlación con IL 6	35

RELACION DE FIGURAS		
		Pagina
Figura 1	Comparación de escala de riesgo de CHADS por grupo	27
Figura 2	Comparación de escala de riesgo CHADS-VASc por grupo	28
Figura 3	Comparación de concentración de FvW por grupo	29
Figura 4	Comparación de concentración de FvW por grupo sanguíneo	30
Figura 5	Comparación de concentración de IL6 por grupo	31
Figura 6	Comparación de concentración de TNF alfa por grupo	32
Figura 7	Correlación entre FvW y VPM	34

INDICE

Contenido	Página
1. Antecedentes	1
2. Planteamiento del problema	14
3. Justificación	15
4. Hipótesis	16
5. Objetivos	17
6. Material y métodos	18
7. Resultados	25
8. Discusión	36
9. Conclusión	39
10. Perspectivas	39
11. Referencias bibliográficas	40
12. Anexos	45

1. ANTECEDENTES

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)

Epidemiología

La FA es un trastorno del ritmo cardiaco que aumenta conforme la edad y que va en aumento, en los países occidentales, tiene una prevalencia del 2% en población general (2).

La media de edad del paciente que sufre este trastorno ha ido en aumento, de tal forma que la edad media se sitúa entre 75 y 85 años, una tercera parte de los pacientes con FA tienen más de 80 años (2, 3). En los próximos 50 años se estima la prevalencia aumentara al doble (4). La prevalencia e incidencia de la FA en población Mexicana no ha sido estudiada, se cuenta con registros que establecen va a la alza la presentación de este cuadro, 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 el 14% de los egresos hospitalarios (5).

La presencia de FA aumenta de manera independiente el riesgo de embolismo y Evento Vascular Cerebral (EVC) hasta 5 veces (4); en el caso de los EVC causados por FA cursan con peor pronóstico estos pacientes por la

severidad del cuadro. La FA se ha asociado a un riesgo 3 veces mayor para Insuficiencia Cardíaca y 2 veces mayor para la demencia (2). Estas complicaciones llevan a una baja calidad de vida y aumento del costo de cuidados médicos (4).

Clasificación de la FA

La FA tiene un rango de síntomas que van desde ninguno hasta cuadros severos de anormalidades hemodinámicas y tromboembólicas (2). Para su clasificación se han propuesto hacerlo en base a su asociación o no con cardiopatía estructural o forma de presentación clínica, la finalidad es encontrar una clasificación que sea clínicamente útil (1). Según la guía de Práctica Clínica de la Sociedad Americana de Cardiología del 2014 se propone la siguiente:

- I. Paroxística: la FA se presenta y se termina de manera espontánea o con tratamiento en el curso de 7 días. Pueden ocurrir varios episodios con una frecuencia variable.
- II. Persistente: FA que se sostiene por más de 7 días
- III. Persistente de larga duración: FA con más de 12 meses de duración.
- IV. Permanente: FA con duración mayor de 12 meses y que de manera conjunta el médico y el paciente detienen los intentos de restaurar y/o mantener un ritmo sinusal (2).

Factores de riesgo

Los factores de riesgo que incrementan el riesgo de FA son: incremento de la edad, género masculino, hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, infarto agudo del miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca, enfermedad obstructiva pulmonar crónica, cirugía cardiotorácica, tabaquismo, alcoholismo, hipertiroidismo y antecedentes familiares (6).

Según el estudio Framingham realizado en 1998 los varones tienen 1.5 mas veces de riesgo de FA en comparación que las mujeres por razones que se desconocen hasta el momento. La hipertensión arterial sistémica (HAS) aumenta el riesgo de FA 1.5 veces en varones y 1.4 en mujeres, es el factor de riesgo que más causa FA en la población, hasta en un 14 %. La diabetes confiere un riesgo de 1.4 a 1.6 para FA además de que su valor predictivo para tromboembolia parece mayor en pacientes de bajo riesgo. (7)

Manifestaciones clínicas

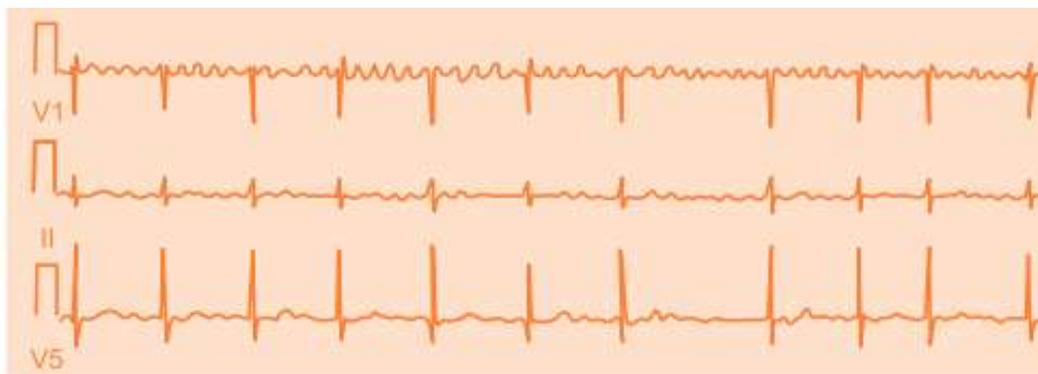
Muchos de los pacientes se mantienen asintomáticos con un elevado riesgo de que su primera manifestación clínica sea un evento de tromboembolismo (8). Los síntomas varían con la respuesta ventricular, el estatus clínico, la duración de la FA y la percepción individual del paciente. La mayoría de los individuos refieren palpitaciones, mientras que el dolor de pecho, la disnea, los mareos o el síncope dependen de la patología subyacente. La embolia, la exacerbación o la aparición de la insuficiencia cardíaca pueden ser la primera manifestación de la arritmia (9, 10). La European Heart Rhythm Association (EHRA) clasifica la FA por síntomas:

- 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 a actividad diaria normal. (11)

Diagnostico

Para determinar el diagnostico de FA se deben tomar en cuenta los síntomas relacionados y el electrocardiograma para lograr un diagnóstico objetivo (11).

Electrocardiograma: para determinar un diagnóstico de la FA 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 da origen a las ondas denominadas “f” (3).



Fisiopatología

La FA sucede cuando haya normalidades estructurales y/o electrofisiológicas que alteran el tejido de la aurícula y promueven un impulso anormal y su propagación (2). Cualquier anomalía que modifique la arquitectura de la aurícula aumenta la susceptibilidad para desarrollar FA; por ejemplo la inflamación, fibrosis e hipertrofia que se dan en las enfermedades cardíacas como la hipertensión, aterosclerosis, valvulopatías, cardiomiopatías e insuficiencia cardíaca, estas producen dilatación auricular y estrés en la pared;

enfermedades que causan infiltración como amiloidosis, hemocromatosis y sarcoidosis pueden producir también FA. Factores exógenos que promueven FA incluyen Hipertensión Arterial Sistémica, apnea del sueño, obesidad, alcoholismo, drogadicción e hipertiroidismo, los cuales tienen efecto en la estructura celular y su función (2,12).

Los Mecanismos electrofisiológicos que se han propuesto es el de reentrada auricular, 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 si 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 (13).

Disfunción endotelial

La disfunción endotelial se considera una de las primeras manifestaciones de la enfermedad vascular y la arterioesclerosis. El endotelio protege la pared arterial frente al desarrollo de lesiones y contribuye a la homeostasis vascular; esto mediante un programa de expresión génica del las células endoteliales que regula la síntesis y procesamiento de proteínas, son capaces de detectar cambios tanto físicos como bioquímicos y transformarlos en respuestas funcionales adaptativas; Por lo tanto la disfunción endotelial se define como un desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias activas de origen endotelial que predispone a la inflamación, vasoconstricción, incremento de la permeabilidad vascular y que puede facilitar el desarrollo de arterioesclerosis, agregación plaquetaria y trombosis (14)

Muchos estudios han apuntado a la utilidad de la medición de biomarcadores en la FA para predicción de complicaciones; los biomarcadores

juegan un papel importante en entender las causas y mecanismos de desarrollo de la FA, así como la etiología y su papel pronóstico (8,15).

La vía de señalización NF- κ B (Nuclear Factor κ light chain of activated B cells) es un complejo proteico que controla la transcripción de ADN; esta en la mayoría de las células animales y es un factor de transcripción crucial en la vía de señalización de la inflamación, estrés y antígenos bacterianos y virales. Tanto las citocinas inflamatorias como las especies reactivas de oxígeno activan la vía NF- κ B incrementando la expresión de los genes de citocinas inflamatorias, esto llevando a un aumento de producción de Factor Tisular entre otros factores promoviendo la trombogenesis; la inflamación a su vez también induce apoptosis; los cardiomiocitos apoptóticos a su vez acompañan a un depósito de fibroblastos en el miocardio lo cual lleva la activación de la vía de señalización del TNF- α ; NF- κ B también regula expresión de las subunidades de los canales de sodio que contribuyen finalmente a la remodelación de la conducción eléctrica, formando parte de la base fisiopatológica de la FA. La regulación defectuosa de esta vía está relacionada con cáncer, enfermedades infecciosas y autoinmunes. (16)

- **Interleucina 6 (IL-6)**

La interleucina 6 es una citocina pleiotrópica que se secreta en diferentes tejidos y actúa de igual forma, tiene propiedades tanto anti inflamatorias como pro inflamatorias (17). La IL-6 es secretada por células de músculo liso activadas, células endoteliales, linfocitos y macrófagos; es un mediador esencial que juega un papel de iniciación en la reacción inflamatoria, estimula la síntesis de prostaglandinas, induce la secreción de hormonas adrenales del eje hipotálamo-hipofisario y estimula la secreción de la proteína C reactiva (18, 19) .

La elevación de mediadores inflamatorios como la IL-6 ha sido asociada con el incremento de riesgo de eventos vasculares y muerte en población en general (16). Esto es porque induce mecanismos protrombóticos, por ejemplo

estimula la producción de factor tisular por monocitos, el incremento de producción de plaquetas y aumenta la sensibilidad a la trombina de las plaquetas así como la transcripción del fibrinógeno y la activación de la célula endotelial (20,21).

- **Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF alfa)**

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) es una glicoproteína de 185 aminoácidos calificada como citocina proinflamatoria con funciones pleiotropicas (15); se le ha relacionado con diversos eventos biológicos como activación de leucocitos, liberación de otras citocinas y la producción de especies reactivas de oxígeno. Esta bien documentado que la inflamación es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de la disfunción endotelial y un contribuidor fundamental en la patogénesis de enfermedades cardiovasculares. El aumento de la expresión de esta citocina de manera local o en la circulación promueve la disfunción endotelial a través de inducción de especies reactivas de oxígeno. En las células endoteliales, el TNF alfa induce la expresión de moléculas de adhesión, citocinas proinflamatorias y receptores de quimiocinas (22).

En estudios se ha asociado el incremento de las concentraciones séricas de TNF alfa como insuficiencia cradiaca en pacientes con historia de FA (23). Tambien en un seguimiento de pacientes hospitalizados se relaciono con mayor riesgo de EVC a pacientes con incremento de TNF alfa en suero (24)

Estado protrombotico

Se define como cualquier situación heredada o adquirida, aguda o crónica en la que existe la posibilidad de que se desencadene la formación de coágulos en momento y lugar inapropiados(8) Hace ya mas de 150 años Rudolph Virchow propuso que para la formación de un trombo era necesario que se presentara una triada: cambios en la pared de los vasos, alteración en el flujo de

la sangre y en sus constituyentes; ahora conocemos esto como: disfunción endotelial, estasis sanguínea y alteración en la hemostasia (reactividad plaquetaria y alteración en la fibrinólisis). Estos tres presentes en la FA (25).

Pinto y colaboradores en 2009 identifico la elevación en sangre de IL-6, Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF alfa) y Factor de von Willebrand en pacientes con evento de tromboembolismo que se conocían con FA (24)

- **Factor von Willebrand (F vW)**

Es una glicoproteína multimérica plasmática sintetizada y almacenada en las células endoteliales y en plaquetas (26). En condiciones normales este factor no interactúa con las plaquetas, sin embargo, 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 (27).

Los estudios del FvW en la FA han dado avances sobre el estado de hipercogulabilidad ya que esta bien establecido como indicador de disfunción endotelial; el incremento de las concentraciones de FvW predicen de manera independiente la formación de trombos. En estudios se ha probado el aumento de la expresión en el endotelio del endocardio en la AI del FvW además de tener correlación con el aumento de tamaño de la misma AI (25).

Tanto el factor tisular como el FvW están sobre expresados en los pacientes que tienen historia de eventos tromboembolismo cardiogénico. En el estudio Rotterdam realizado en 2006 se encontró una relación entre la cantidad de FvW y factores de riesgo para EVC como insuficiencia cardiaca, antecedente de EVC, edad y diabetes, esto con mayor significancia en mujeres (28)

Hemostasia y coagulación

La hemostasia representa el cese fisiológico de la hemorragia por medio de un mecanismo complejo que involucra un cambio de estado físico, de líquido a sólido con la formación de fibrina y el enlace del coágulo en una malla insoluble. Las superficies celulares de plaquetas, células endoteliales, fibroblastos y monocitos juegan un papel muy importante dentro de la coagulación. Proporcionan factores esenciales que no están presentes de manera habitual en el plasma y sirven como superficie de ensamblaje de los complejos enzima-cofactor para su interacción con los sustratos y formar un coágulo de fibrina (29). Se conforma de 3 etapas:

- Fase de iniciación, el principal iniciador de la coagulación es el Factor Tisular (FT), esta presente en el tejido subendotelial y en distintos tipos celulares. Tras una lesión vascular se produce el contacto de los componentes sanguíneos con el subendotelio, dando la unión de FT con el factor VII circulante y su activación. Estos factores forman un complejo FT/VIIa que activa los factores IX y X. El factor Xa contacta con el factor Va en la superficie celular produciendo pequeñas cantidades de trombina componente clave para la siguiente fase.
- Fase de amplificación, las pequeñas moléculas de trombina generadas amplifican las señales procoagulantes inicial activando los factores V, VIII Y XI, que se fijan a la superficie de la plaqueta.
- Fase de propagación, en esta fase, el complejo formado por el factor VIIIa, IXa, Calcio (Ca) y fosfolípidos, cataliza la formación de factor Xa, al mismo tiempo el complejo protrombinasa formado por los factores Xa, Va, Ca y fosfolípidos, promueven la conversión de protrombina en grandes cantidades de trombina, que activa al factor XIII, ambos las grandes cantidades de trombina y el factor XIIIa son necesarios para la formación de un coágulo de fibrina resistente a la lisis.

Sistema anticoagulantes naturales, los mas importantes son el inhibidor de la via del factor tisular TFPI, la antitrombina y el sistema de la proteína C. El TFPI producido en las células endoteliales impide la coagulación uniéndose al complejo del FT/FVII. La antitrombina inhibe la trombina con lo que se limita la fase de amplificación de la coagulación y/o la formación del coagulo de fibrina, además tiene la capacidad de inhibir los factores Xa y IXa, existen algunos glicaminoglicanos con afinidad por la antitrombina inhibiendo su actividad. La proteína C circulante se une a un receptor endotelial (EPCR) activándola y en colaboración con un cofactor, proteína S, inhibe los factores V y VIII, disminuyendo la formación de trombina (30,31).

Estratificación del riesgo protrombotico

La estimación del riesgo de sufrir un EVC es esencial para determinar de manera individual que pacientes se beneficiarían de una terapia anticoagulante y cuál no (32). La escala de CHADS₂ es una regla de predicción clínica para la estimación de riesgo de EVC en pacientes con FA, corresponde a las siglas en ingles de distintos factores de riesgo C de insuficiencia cardiaca definida por una fracción de eyección < 45%; H de hipertensión arterial sistémica; A (age en inglés) de edad igual o mayor a 75 años; D de diabetes mellitus y S (Stroke en inglés) de EVC isquémico. Cada variable vale un punto excepto el antecedente de EVC que son 2 (33). Una escala CHADS₂ alta es directamente proporcional al riesgo de EVC (34)

	Condición	
C	Insuficiencia Cardiaca Congestiva	1
H	Hipertensión	1
A	Edad ≥ 75 años	1
D	Diabetes mellitus	1
S ₂	Episodio previo de EVC o tromboembolismo	2

La puntuación máxima de esta estimación es 6, entran en riesgo bajo cuando obtienen una puntuación igual a 0, riesgo intermedio con puntuación de 1 y riesgo alto con 2 o mas puntos. En al menos 6 estudios esta escala fue validada asegurando que los pacientes con una puntuación de 2 o mayor se beneficiarían del tratamiento anticoagulante. Sin embargo los pacientes que quedaban con puntuación de 0 y 1 no estaba claro que quedaran fuera de riesgo de un EVC por lo que en algunos subgrupos y estudios la incidencia de estos eventos es mayor de la esperada; con el fin de identificar que pacientes de riesgo bajo e intermedio eran realmente de bajo riesgo en el 2010 se publico una nueva escala con el acrónimo CHA₂DS₂-VASc que incluye otros factores adicionales y modifica el riesgo relativo de la edad. Se otorga 1 punto a los pacientes con edad entre 64-74 años y 2 puntos a aquellos mayores de 75 años. Se agrego como factor de riesgo al antecedente de enfermedad vascular y el ser mujer y el resto de puntuaciones se mantiene igual (35).

Por eso en caso de obtener una puntuación baja, se debe hacer uso de la escala CHADS₂-VASC que da una puntuación total de 9 puntos.

	Condición	
C	Insuficiencia Cardíaca Congestiva	1
H	Hipertensión	1
A	Edad ≥ 75 años	1
D	Diabetes mellitus	1
S ₂	Episodio previo de EVC o tromboembolismo	2
V	Enfermedad vascular (enfermedad arterial periférica, infarto del miocardio)	1
A	Edad entre 65-74 años	1
S _c	Género femenino	1

La escala de CHADS2 es fácil de aplicar, pero tiene un valor predictivo moderado para un EVC; en cambio la escala CHA2DS2VASc es más completa y con mejor valor predictivo por ser más extensa. Los pacientes se clasifican en 3 grados de riesgo

- Riesgo bajo: puntuación de 0 en quienes solo se recomienda el ácido acetilsalicílico (ASA) o ningún tratamiento
- Riesgo intermedio: puntuación de 1 en quienes se recomienda AS o anticoagulación oral
- Riesgo alto: puntuación mayor de 2, deben ser anticoagulados a menos que existan contraindicaciones (36)

Anticoagulantes orales

Los anticoagulantes orales (ACO) son antagonistas de la vitamina K (AVK). Son derivados de la cumarina. El Acenocumarina es un anticoagulante derivado de la cumarina, cuyo mecanismo de acción es como antagonista de la vitamina K que inhibe 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 gama carboxilación de los factores de coagulación II, VII, IX y X, un paso durante el cual los factores de la coagulación son activados (37)

Está demostrado que la warfarina es efectiva para reducción del riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con FA (38), también que la warfarina es superior a la aspirina para este propósito en pacientes con FA y factores de riesgo adicionales para accidente cerebrovascular (39). Finalmente el estudio ACTIVE en pacientes con FA y factores de riesgo adicionales para accidente cerebrovascular demostró que la warfarina es superior a una combinación de aspirina y clopidogrel para la prevención de evento cerebrovascular y otros eventos cardiovasculares importantes (40).

Por muchas décadas, la warfarina ha sido el único anticoagulante disponible. Ahora, tres nuevos agentes anticoagulantes orales (dabigatran, apixaban y rivaroxaban) han demostrado ser igual de efectivos a la warfarina con respecto a la eficacia primaria para la presencia de un EVC o embolismo sistémico, así como tener menor riesgo de sangrados fatales por menor aparición de estos eventos en los grupos de los NACO(41,42, 43).

Los Nuevos Anticoagulantes Orales para la prevención de EVC en la FA se dividen dos clases: inhibidores directos de la trombina por vía oral (dabigatran) e inhibidores directos del factor Xa por vía oral (rivaroxaban, apixaban) (44). En contraposición a los Antagonistas de Vitamina K (AVK), que bloquean la formación de múltiples factores activos de la coagulación dependientes de vitamina K (factores II, VII, IX y X), estos fármacos bloquean la actividad de un único paso en la coagulación.

El Rivaroxaban es un inhibidor directo del factor Xa de la coagulación, por lo que provee una mayor consistencia y predicción de la anticoagulación que la warfarina(42). Tiene una farmacocinética predecible con un rápido inicio y fin de su acción después de la administración oral, su vida media es de 3 a 9 horas, se une al 95% de las proteínas y no es hemodializable y debido a que su eliminación es mayormente renal no se administra en pacientes con una depuración de creatinina < 30ml/min (41); se ha reportado en diversos estudios que es más efectivo para prevenir trombosis venosa en personas que se someten a cirugías ortopédicas (42). El rivaroxaban fue aprobado en Europa para la prevención del EVC en pacientes con fibrilación auricular por demostrar tener la misma efectividad que los antagonistas de la vitamina K además de que presenta menos casos de sangrados(44).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Fibrilación Auricular (FA) es la arritmia más común en la población en general, hasta un 2% la presenta, es el trastorno de ritmo que es mayor motivo de consulta médica y hospitalización. Es la principal causa de tromboembolismo y Enfermedad Vascul ar Cerebral (EVC) dando cuadros más severos que otras causas. En el Instituto Nacional de Cardiología, la FA representa 27.45% de las consultas de urgencias, 6.3% de la consulta clínica y el 14% de los egresos hospitalarios

Los factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad que se han descrito hasta ahora son edad, sexo femenino, hipertensión arterial, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca y antecedente de tromboembolia. Los pacientes con FA pueden cursar con cuadros de síntomas mínimo o ninguno y si embargo estando en riesgo de sufrir un evento de tromboembolismo por el estado de hipercoagulabilidad en el que se encuentran

La formación de trombos en la FA obedece a la triada de Virchow donde la disfunción endotelial, inflamación alteran los componentes de la sangre, el estado del endocardio corresponde a la anomalía de los vasos y el flujo alterado por la estasis sanguínea que se produce en la alteración del ritmo.

3. JUSTIFICACIÓN

La FA no valvular es una arritmia cardiaca frecuente en la población adulta y el incremento en la expectativa de vida en el mundo occidental, 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. Afecta 1 a 2 % de la población general y se espera un incremento en los próximos 50 años debido al incremento de edad poblacional.

Se ha demostrado que se trata de un estado de inflamación y protrombótico con el consecuente desarrollo temprano de una disfunción endotelial y un estado de hipercoagulabilidad, con aumento en las concentraciones plasmáticas de biomarcadores, lo cual puede ocasionar la liberación de un embolo y conducir a un EVC. Los eventos trombóticos ocasionados por Fibrilación Auricular producen daños más severos, irreversibles y mortales que aquellos relacionados con otras enfermedades. Por ello, es fundamental promover la identificación temprana de biomarcadores que sean de utilidad para prevenir el desarrollo de Eventos Vasculares Cerebrales.

La cuestión de si los biomarcadores de inflamación, trombosis y disfunción endotelial podrían usarse para detectar a pacientes con mayor riesgo trombótico es de suma importancia. El medir los biomarcadores en pacientes con FA no valvular con y sin tratamiento con acenocumarina, ofrecerá información sobre los niveles plasmáticos y su relación con la FA en la población mexicana. El beneficio para los participantes en este estudio es una evaluación clínica 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 las comunidades, que constituye el objetivo central y la razón de los servicios de salud

4. HIPOTESIS

- El tratamiento anticoagulante con inhibidor del factor X presenta un mayor efecto en la disminución de la concentración de biomarcadores de disfunción endotelial, inflamatorios y protromboticos en pacientes con Fibrilacion Auricular No valvular

5. OBJETIVOS

GENERAL

- Determinar si el tratamiento anticoagulante con inhibidor del Factor X tiene un mayor efecto que la acenocumarina sobre la concentración de biomarcadores de disfunción endotelial en muestras de pacientes con Fibrilación Auricular.

ESPECIFICOS

- Integrar una cohorte de pacientes con diagnóstico de FA sin tratamiento anticoagulante y tratados con Acenocumarina o Inhibidores de FX.
- Determinar las concentraciones de los biomarcadores de disfunción endotelial inflamatorios: (IL-6 y TNF Alfa) en muestras de pacientes incluidos en el estudio.
- Determinar las concentraciones de los biomarcadores protrombóticos (FvW, Volumen Plaquetario Medio [VPM], cuenta de plaquetas) en muestras de pacientes incluidos en el estudio.
- Correlacionar los resultados obtenidos con datos clínicos, demográficos y epidemiológicos de los pacientes.
- Correlacionar resultados de biomarcadores con escala de riesgo protrombótico

6. MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio: Estudio Comparativo, Prolectivo, Transversal con 3 grupos
Es un estudio clínico que se realiza para investigar la relación del tratamiento anticoagulante sobre marcadores de inflamación y disfunción endotelial en pacientes con FA no valvular en Hospital General Dr Miguel Silva de Morelia Michoacán. Se formarán 3 grupos de pacientes

- Grupo 1: pacientes con FA no valvular sin tratamiento
- Grupo 2: pacientes con FA no valvular con tratamiento con acenocumarina
- Grupo 3: pacientes con FA no valvular con tratamiento con Rivaroxaban

Población de estudio

Pacientes con FA no valvular que acudan a la consulta externa de Cardiología del Hospital General Dr Miguel Silva documentada por un electrocardiograma y ecocardiograma durante el periodo de enero 2014 a noviembre de 2015

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Inclusión:

- Edad mayor de 50 años
- Genero indistinto
- Con diagnóstico de FA no valvular documentada con un EKG de 12 derivaciones y un ecocardiograma que descarte patología valvular
- Que acuda a la consulta externa de Cardiología del Hospital General Dr Miguel Silva
- Que deseen participar en el estudio y firmen consentimiento informado

No inclusión:

- Pacientes que hayan sido sometidos a cirugías mayores, sufrido quemaduras graves en los últimos 6 meses

- Pacientes con patología autoinmune
- Pacientes con tratamiento de glucocorticoides

Exclusión:

- Pacientes que decidan retirarse voluntariamente del estudio
- Pacientes cuyas muestras biológicas resulten lipémicas, hemolizadas o que no hayan sido almacenadas/congeladas a tiempo que no garanticen su calidad biológica.

Descripción Operativa

A cada paciente que reunió los criterios de selección y acepto participar en el estudio, previo consentimiento informado por escrito, se le realizó en una primera cita:

1. Historia clínica completa (Anexo 1), con un interrogatorio dirigido sobre el diagnóstico de la FA, uso previo de fármacos anticoagulantes (acenocumarina, warfarina, heparina sódica, enoxaparina, rivaroxaban) o antiagregantes plaquetarios (aspirina, clopidogrel); enfermedades concomitantes como hipertensión arterial, diabetes mellitus u obesidad; así como presencia o ausencia de signos de una hemorragia digestiva, hemorragia intracraneal o cirrosis hepática de recién diagnóstico (últimos 3 meses). Una exploración física que incluyo valoración antropométrica (peso y talla) y signos vitales: frecuencia cardiaca, presión arterial, frecuencia respiratoria y temperatura.
2. Estudios de gabinete: se envió a cada paciente a cita para electrocardiograma de 12 derivaciones excepto a los que contaban con estudio Holter de 24 horas donde se documentaba la evidencia de la presencia de FA. Se envió a cada paciente de igual forma para la

realización de ecocardiograma para descartar presencia de valvulopatía y/o algún otro problema estructural.

Se le otorgó una segunda cita, en el laboratorio de análisis clínicos del HGR Dr Miguel Silva a las 08:00 de la mañana, con ayuno de 12 horas, para: toma de sangre venosa y ahí se colectó 15 mL de sangre venosa (venas antebraquiales) que se repartió en 5 diferentes tipos de tubos:

2 tubos Vacutainer con anticoagulante de citrato (Tapón azul):

- Tubo 1: 2 mL en para la cuantificación en plasma de VWF. Se separó el plasma en alícuotas y se trasladó en frío al laboratorio de Hemostasia y Biología Vascular de la Facultad de Medicina para su congelación en un refrigerador a -70°C hasta su cuantificación.
- Tubo 2: 2 mL para los Tiempos de Coagulación (TP, TPT e INR)

2 tubo Vacutainer sin anticoagulante (Tapón Rojo):

- Tubo 3: 5 mL para las determinaciones de química clínica: triglicéridos, colesterol total, c-LDL, c-HDL, c-VLDL, glucosa, creatinina y ácido úrico.
- Tubo 4: 3ml para las determinaciones de IL6 y TNF alfa; se separó el suero en alícuotas y se trasladó en frío al laboratorio de Hemostasia y Biología Vascular para su congelación a -70°C hasta su cuantificación

1 tubo Vacutainer (Tapón Morado):

- Tubo 5: 3 mL para la Biometría Hemática y grupo sanguíneo

Determinación por ELISA de biomarcadores

Contando con las muestras de los pacientes a considerar de los 3 grupos se llevo a cabo el procesamiento de de suero y plasma para la determinación de concentración de biomarcadores mediante la técnica de Inmunoensayo por Adsorción Ligado a Enzima (ELISA) en el laboratorio de Hemostasia y Biología Vasculard de la Facultad de Ciencias Medicas y Biológicas.

Determinación del Factor de von Willebrand

Para la determinación del FvW mediante ELISA, se hizo uso de un paquete comercial IMUBIND FvW ELISA Kit (American Diagnosis, USA) Lote 141501. La solución de dilución de la muestra se preparo usando albúmina sérica bovina al 3% en regulador de fosfatos con pH 7.4. Se reconstituyeron estándares de proteína con 1ml de agua destilada para obtener concentraciones de 0.5mU/ml, 1mU/ml, 2mU/ml, 5mU/ml y 10mU/ml mas 2 ml de agua destilada para el estándar de 0mU/ml. Las muestras de plasma se diluyeron 1:100 con solución para la muestra y posteriormente se agregaron 100mcl en cada pocillo de la placa, tanto de las muestras como de estándares. Se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente y se realizaron 4 lavados con regulador de fosfatos (PBS pH 7.4) con 250mcl por pocillo.

A continuación se agrego 100mc de anticuerpo de detección en cada pocillo y se dejó en incubación durante 1 hora a temperatura ambiente. Posterior a esto se procedió nuevamente a lavados en 4 ocasiones con solución de lavado; se agregó 100mcl de sustrato de peroxidasa a cada pocillo, se cubrió con lámina de acetato y se incubó durante 20 minutos a temperatura ambiente observado que se coloreaba de diferentes intensidades de azul. La reacción enzimática se detuvo agregando 50 mcl de H_2SO_4 0.5M provocando que la coloración azul cambiara a amarillo e inmediatamente se procedió a leer las absorbancias de la solución en la placa en el lector de ELISA a una longitud de onda de 450 nm con filtro de referencia de 620 nm.

Determinación del Factor de Necrosis Tumoral Alfa

Para la determinación del TNF alfa por medio de ELISA se hizo uso de un paquete comercial INVITROGEN Human TNF-alfa (Novex de Life Technologies) Lote 73993297B Para iniciar se reconstituyo el estándar incluido y junto con el buffer de dilución se prepararon las concentraciones para la curva de 7 puntos. Se procedió a colocar 50mcl de Buffer de incubación a cada pocillo exceptuando el blanco para después poner 100 mcl de estándar con su respectiva dilución en la curva o muestra según el caso; se incubo durante 2 horas a temperatura ambiente.

Se realizaron los lavados correspondientes para continuar con la aplicación de conjugado de Biotina 100mcl por pozo y dejar incubar durante 1 hora. Se procedió a aspirar y hacer lavados en 4 ocasiones con 300 mcl de buffer de lavado y luego agregar 100 mcl de estraptavidina excepto al blanco e incubar por 30 minutos a temperatura ambiente; para finalizar se realizó un ultimo lavado para agregar cromógeno y dejar actuar durante 30 minutos en oscuridad; se aplico solución de paro y se leyó absorbancia a 450nm

Determinación de Interleucina 6

La concentración de la IL-6 en las muestras de los pacientes se realizó a través de ELISA, para esto se hizo uso de un paquete comercial marca INVITROGEN Human IL- 6 (Novex de Life Technologies) lote 73992445B. Para iniciar se reconstituyo el estándar incluido y junto con el buffer de dilución se prepararon las concentraciones para la curva de 7 puntos.

Se procedió a colocar 100 mcl de estándar con su respectiva dilución en la curva o muestra según el caso y se agrego 50mcl de conjugado de biotina a cada pocillo, excepto el blanco; se incubo durante 2 horas a temperatura ambiente. Se realizaron los lavados correspondientes para continuar con la aplicación de 100 mcl de estraptavidina excepto al blanco e incubar por 30

minutos a temperatura ambiente; para finalizar se realizó un último lavado para agregar cromógeno y dejar actuar durante 30 minutos en oscuridad; se aplicó solución de paro y se leyó absorbancia a 450nm

Análisis de datos

Los datos obtenidos tanto del historial clínico, gabinete y laboratorio así como de los ELISA fue concentrada en una base de datos; fue utilizada para el análisis estadístico y descriptivo el programa SPSS versión 22.0 para Mac

Análisis estadístico: primeramente de acuerdo a cada variable se determinó la normalidad o no con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para las variables categóricas se reportaron con frecuencias y para las variables continuas se utilizaron medidas de tendencia central media y desviación estándar o mediana con su rango intercuartílico dependiendo del caso. Para ver la relación entre los biomarcadores medidos con las variables bioquímicas y factores de riesgo cardiovascular se usaron correlaciones de Person o Spearman según la distribución. Para comparar las concentraciones de los biomarcadores en cada grupo se utilizaron la comparación de medias de grupos independientes t de Student o U de Mann-Whitney. Se tomó como resultado significativo cuando se obtuvo un $p < 0.05$.

Aspectos bioéticos

Este trabajo formó parte del trabajo de investigación “Estudio del Factor von Willebrand como biomarcador de trombosis y disfunción endotelial en pacientes con Fibrilación Auricular” autorizado por el comité de ética en investigación del Hospital General “Dr. Miguel Silva” con oficio de autorización número 5009/1172/13 con Investigador titular Candidata a Doctora en Investigación en Medicina Sandra Edith López Castañeda

En este trabajo se respetaron las disposiciones contenidas en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud: fue clasificada esta investigación como de riesgo mínimo. Se respetaron de igual forma lo establecido en la Declaración de Helsinki de 1964, las Normas internacionales para las Buenas Prácticas de la investigación clínica y los principios básicos del Código de Nuremberg.

De acuerdo a la Norma Oficial Mexicana 012-SSA3 con última revisión en el 2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la Salud en Seres humanos cumplimos las exigencias.

A cada paciente le fue informada de forma debida y pertinente sobre lo que implicaba formar parte de este proyecto así como los beneficios que obtendría y el mínimo riesgo al que se sometería, esto explicado de manera verbal y escrita en la carta de Consentimiento informado (anexo 2) ; cada uno de los participantes firmo con la presencia de dos testigos

7. RESULTADOS

Se captaron un total de 58 pacientes. De ese total la edad oscilo entre 53 a 99 años de edad con una media de 73 años. Fueron 22 mujeres correspondiendo a un 38.6% del total. Las comorbilidades que presentaron fueron HAS 44 (77.2%), DM 15 (26.3%), antecedente de tabaquismo 23 (40.4%), antecedente de alcoholismo crónico 20 (35%), datos de insuficiencia cardiaca por ecocardiograma 12 (21.1%), antecedente de cardiopatía isquémica 11 (19.3%) y antecedente de EVC solo 9 (15.8%); cabe resaltar que 10 pacientes (17.5%) presentaron familiar de primer grado con cardiopatía. De este total de pacientes se hizo una comparación entre los 3 grupos para ver si había diferencia en las variables demográficas y comorbilidades como se presenta en el siguiente cuadro:

Tabla I Características demográficas por grupo de la población				
	Sin anticoagulante n=22	Acenocumarina n=20	Rivaroxaban n=16	p
Edad	73 (59/99)	71 (53/87)	73 (58/93)	0.808
Genero femenino	33.3%	38%	30.7%	0.842
IMC	26.7(20.7/33)	26 (17.8/35.5)	27.8 (22/36)	0.592
HAS	86.6%	76.2%	76.9%	0.716
DM	26.6%	38%	23%	0.60
Tabaquismo	53.3%	33.3%	38.5%	0.475
Alcoholismo	40%	33.3%	30.8%	0.864
Insuficiencia Cardiaca	13.3%	4.7%	33.3%	0.081
Cardiopatía isquémica	6.6%	19%	30%	0.211
Antecedente de EVC	13.3%	14.3%	15.4%	0.988

No hubo diferencias significativas entre los 3 grupos de las comorbilidades lo que sugiere una homogeneidad para fines de análisis estadístico.

La química sanguínea del grupo de pacientes resulto los siguientes valores Glucosa 70-350 mg/dL con una media de 117.7, Triglicéridos 57-417 mg/dL media de 166.2, colesterol total 91-284 mg/dL con media de 172.66, HDL 26-67 mg/dL, LDL 35-139 mg/dL, VLDL 10-92 mg/dL. En cuanto a la función renal Urea 8.4-195 mg/dL, Creatinina 0.5-2 mg/dL, Depuración de creatinina calculada 30-122 ml/min/1.73m² y BUN 4-56 mg/dL. Al analizarlo por grupo se analizo la diferencia entre grupo ya fuera por ANOVA o Kruskal-Wallis de acuerdo al caso y los resultados se muestran en la siguiente tabla:

Tabla II Características de química sanguínea por grupo				
	Sin anticoagulante n=22	Acenocumarina n=20	Rivaroxaban n=16	p
Glucosa *	190-79 mg/dL	350-80 mg/dL	180-70 mg/dL	0.387
Triglicéridos	250-64 mg/dL	393-67 mg/dL	417-57 mg/dL	0.490
Colesterol total	223-117 mg/dL	284-119 mg/dL	243-91 mg/dL	0.011
HDL *	62-30 mg/dL	60-29 mg/dL	67-26.8 mg/dL	0.958
LDL	135-56 mg/dL	139-35 mg/dL	122-45.6 mg/dL	0.394
VLDL	50-10 mg/dL	78-13.4 mg/dL	92-11.4 mg/dL	0.365
Urea*	195-8.4 mg/dL	120-17 mg/dL	57.8-8.6 mg/dL	0.784
BUN *	56-7 mg/dL	56-8 mg/dL	27-4 mg/dL	0.870
Acido úrico	12.3-4.5 mg/dL	12-2.5 mg/dL	11.5-2-5 mg/dL	0.800
Creatinina *	2-0.7 mg/dL	2-0.5 mg/dL	2-0.7 mg/dL	0.363
Depuración de creatinina	95.7-33 ml/min/1.73m ²	114.5-44.8 ml/min/1.73m ²	122-33 ml/min/1.73m ²	0.340
Prueba ANOVA (Kruskal-Wallis *)				

Hubo homogeneidad en las características de la química sanguínea entre los tres grupos al no haber diferencia estadísticamente significativa, excepto en el colesterol total.

De acuerdo al tipo de FA por el tiempo de evolución se encontró 13 (22.8%) correspondientes a FA paroxística, 10 (17.5%) a FA persistente y de FA permanente que fue el grupo más grande 34 (59.6%)

El riesgo protrombotico evaluado en los pacientes tanto por la escala CHADS y CHADSVASc dio diferentes resultados. En el caso de la escala CHADS tomando el total de los pacientes con riesgo bajo 5.3%, moderado 59.6% y alto 35.1%. En el caso de la escala CHADS-VASc con riesgo bajo 1.8%, moderado 0% y alto 98.2%. A la hora de comparar los grupos separados por el tratamiento anticoagulante o no y ver en que riesgo se encontraban se obtuvieron los siguientes resultados valorados con la escala CHADS:

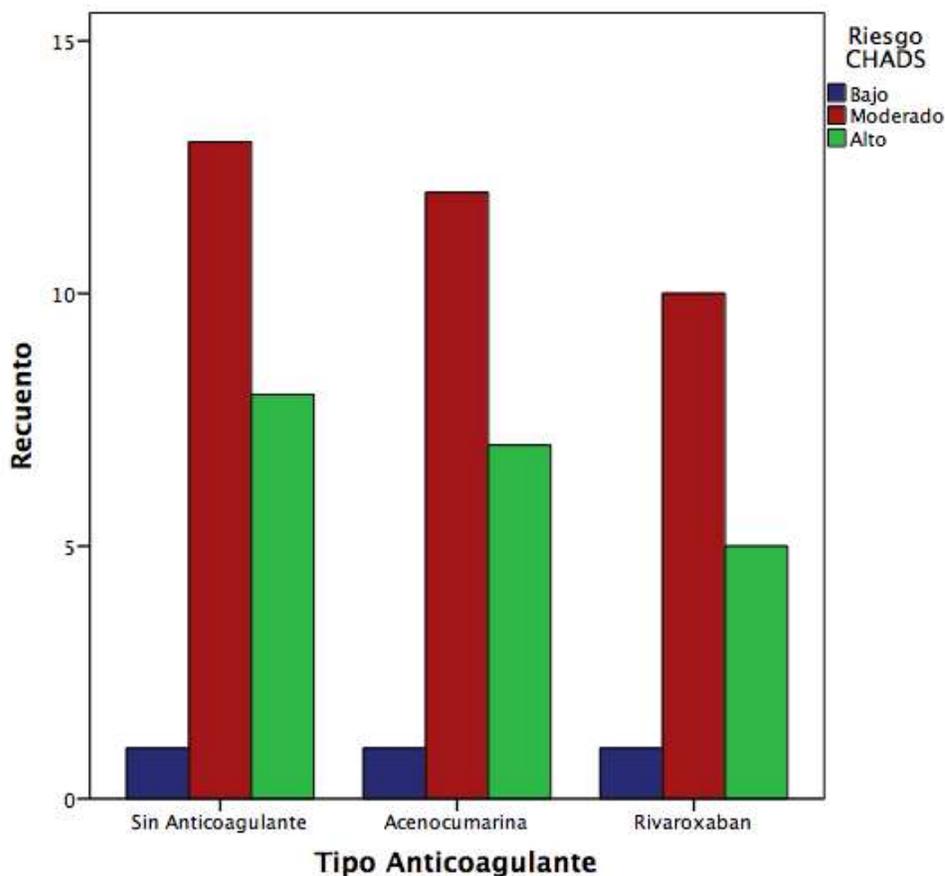


Figura 1 Comparación de escala de riesgo de CHADS por grupo

Con la escala de riesgo de CHADS-VASc aplicada en cada grupo de tratamiento se obtuvieron los siguientes resultados:

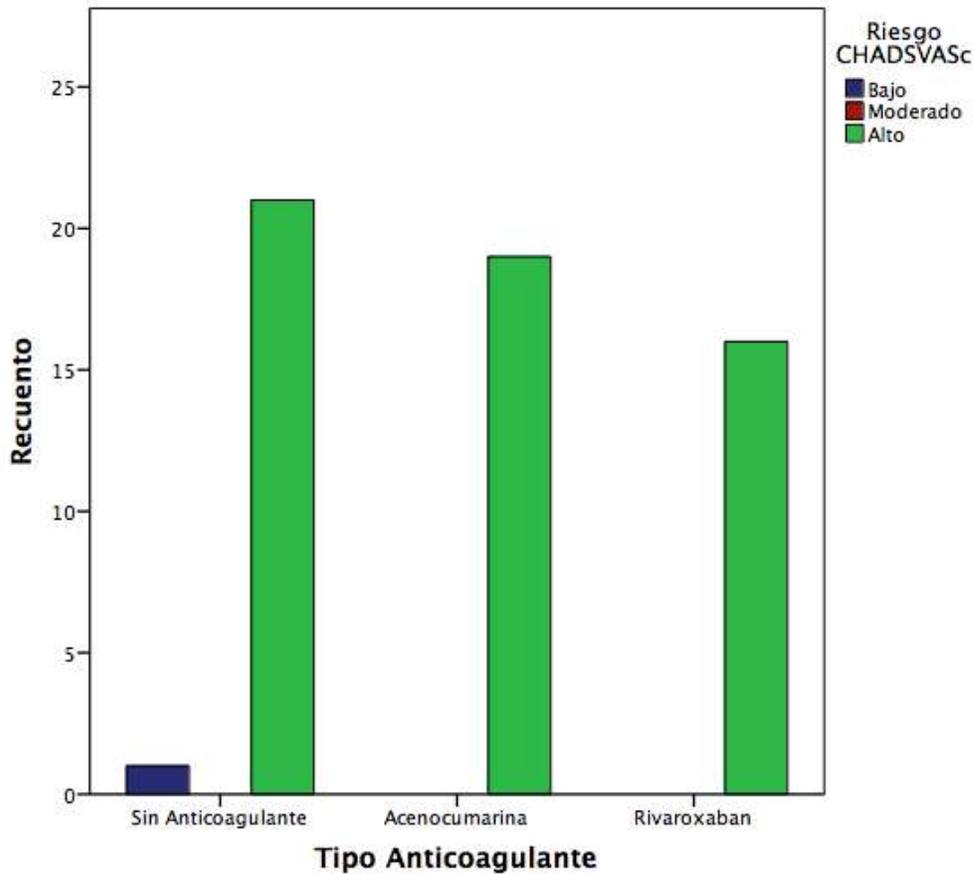


Figura 2 Comparación de escala de riesgo de CHADS-VASc por grupo

Del total de pacientes el grupo sanguíneo 36 (67.9%) fueron de grupo O, de grupo A 11 (20.8%) y del grupo B solo 6 (11.3%) esto conforme a lo esperado en la estadística de este país.

Biomarcadores

Se midió el FvW por ELISA obteniendo la media en 136.6, máxima 193 y mínima de 75 en el total de los pacientes, se hizo una comparación por ANOVA al demostrarse una distribución normal entre los 3 grupos de pacientes de acuerdo al tratamiento obteniendo en el grupo de pacientes sin anticoagulante 144.4 ± 28.86 UI/dL, con acenocumarina 126 ± 21.07 UI/dL y con rivaroxaban 140.6 ± 30.45 UI/dL con un valor de p de 0.190, es decir sin diferencia significativa en la concentración de este biomarcador de acuerdo al tratamiento que recibían

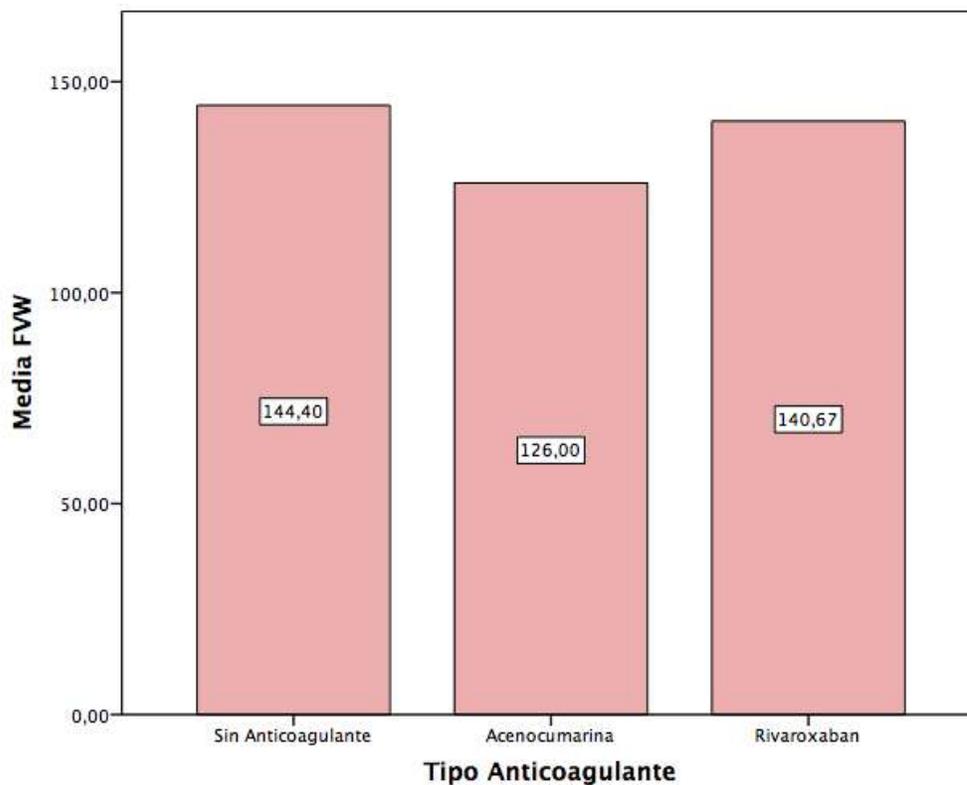


Figura 3 Comparación de concentración de FvW por grupo

En el caso del grupo sanguíneo se hizo un ANOVA para comparar los 3 tipos A,B y O obteniendo una p de 0.057, sin ser significativamente diferente pero con una tendencia hacia, se hizo un análisis entre los grupo O y los no O con un t de Student obteniendo una p de 0.032.

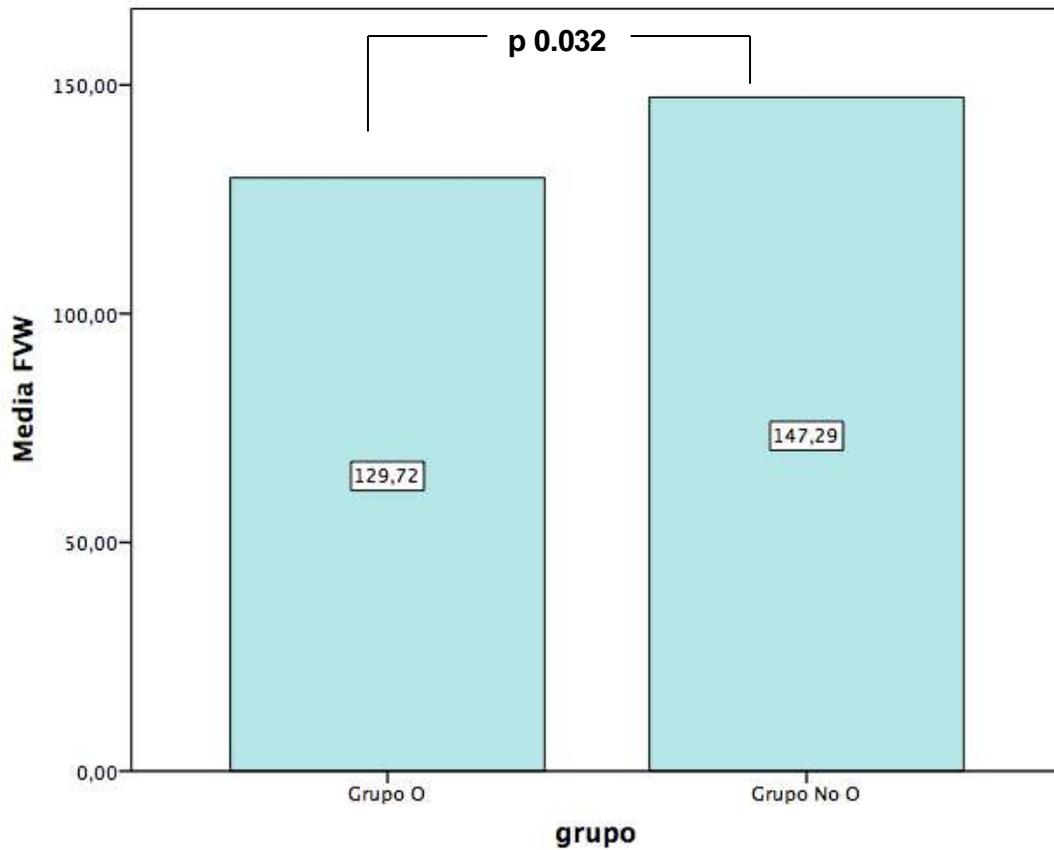


Figura 4 Comparación de concentración de FvW por grupo sanguíneo

Se midió el IL6 por ELISA siendo necesario sacar el logaritmo de los resultados debido a la extremidad de los mismos, se obtuvo la media de 0.25, máxima 2.5 y mínima de -1 en el total de los pacientes, se hizo una prueba Kruskal-Wallis entre los 3 grupos de pacientes de acuerdo al tratamiento obteniendo media con desviación estandar en el grupo de pacientes sin anticoagulante 0.298 ± 0.722 pg/mL , con acenocumarina 0.213 ± 0.361 pg/mL y con rivaroxaban 0.482 ± 0.855 pg/mL con un valor de p de 0.068, es decir sin diferencia significativa en la concentración de este biomarcador de acuerdo al tratamiento que recibían pero por la tendencia y diferencia entre el grupo de Rivaroxaban con Acenocumarina se hizo una prueba de U de Mann-Whitney entre estos dos obteniendo una p 0.012

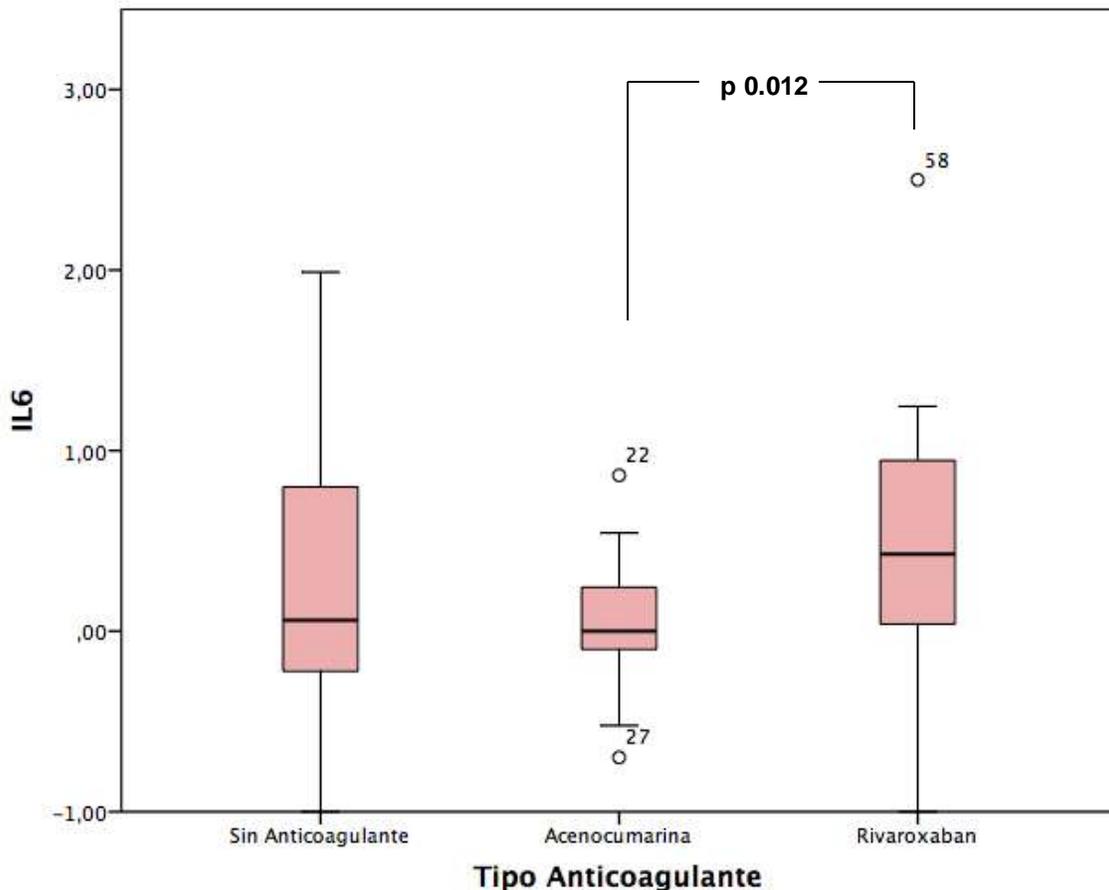


Figura 5 Comparación de concentración de IL-6 por grupo

Las concentraciones del TNF-alfa fueron determinadas por ELISA obteniendo la media en 8.22, máxima 26.5 y mínima de 2.40 en el total de los pacientes, se hizo una prueba Kruskall-Wallis entre los 3 grupos de pacientes de acuerdo al tratamiento obteniendo su rango promedio en el grupo de pacientes sin anticoagulante 31.61, con acenocumarina 26.95 y con rivaroxaban 28.36 con un valor de p de 0.516, es decir sin diferencia significativa en la concentración de este biomarcador de acuerdo al tratamiento que recibían

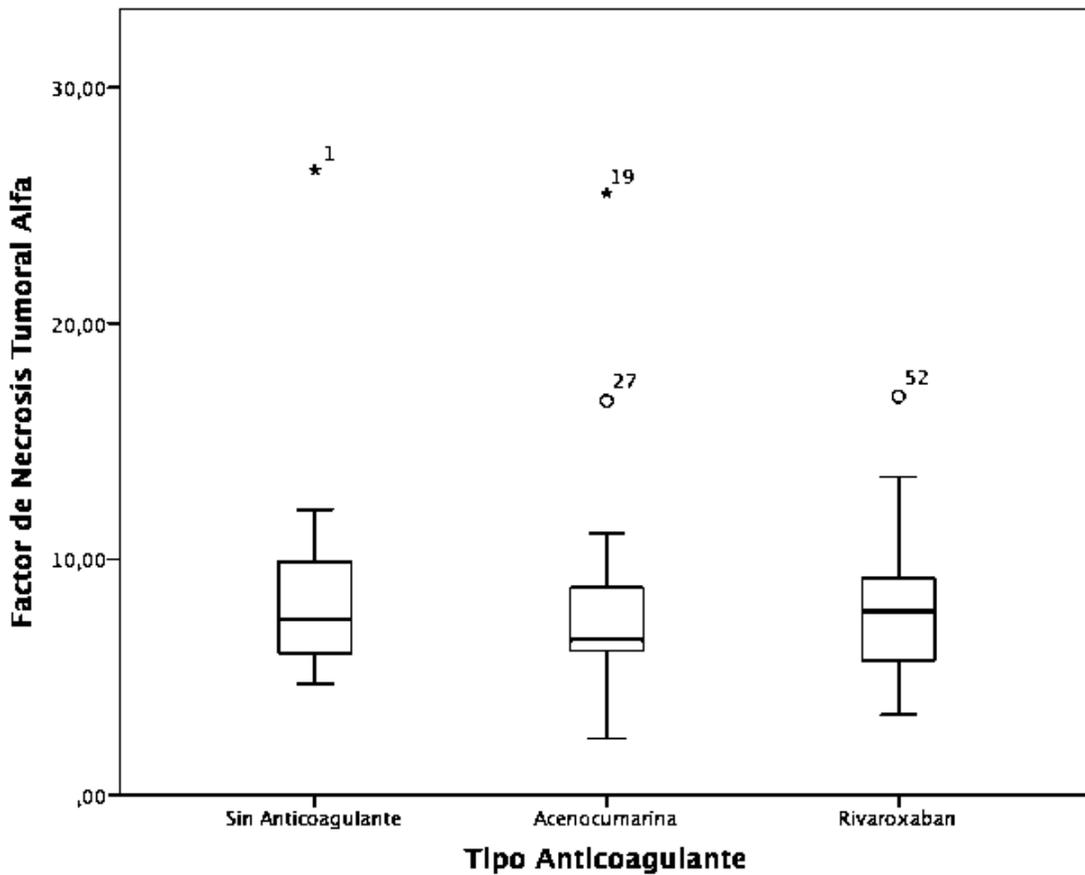


Figura 6 Comparación de concentración de TNF-alfa por grupo

CORRELACIONES

Se buscó correlaciones por grupo de pacientes en búsqueda de la relación de las concentraciones de cada biomarcador con parámetros bioquímicos y demográficos.

Pacientes sin tratamiento: Grupo 1

De los diferentes resultados cabe resaltar que en la correlación de Spearman la IL-6 con la edad con un coeficiente de correlación de 0.464 y una p 0.030, TNF-alfa con triglicéridos con coeficiente de 0.492 y una p 0.031, TNF-alfa con urea con un coeficiente de 0.509 y una p 0.022. En los datos con distribución paramétrica se realizó prueba de Pearson obteniendo la IL-6 con número de plaquetas con un coeficiente -0.427 y una p 0.061. Se muestra en la siguiente tabla lo encontrado en relación con el FvW

Tabla III Correlación con FvW			
		Factor von Willebrand (UI/dL)	
Volumen Plaquetario	Medio * (fl)	Coeficiente de correlación	0.490
		Sig (bilateral)	0.039
Colesterol (mg/dL)		Coeficiente de correlación	0.579
		Sig (bilateral)	0.038
Urea (mg/dL)		Coeficiente de correlación	0.501
		Sig (bilateral)	0.034
Correlación de Spearman (*Pearson)			

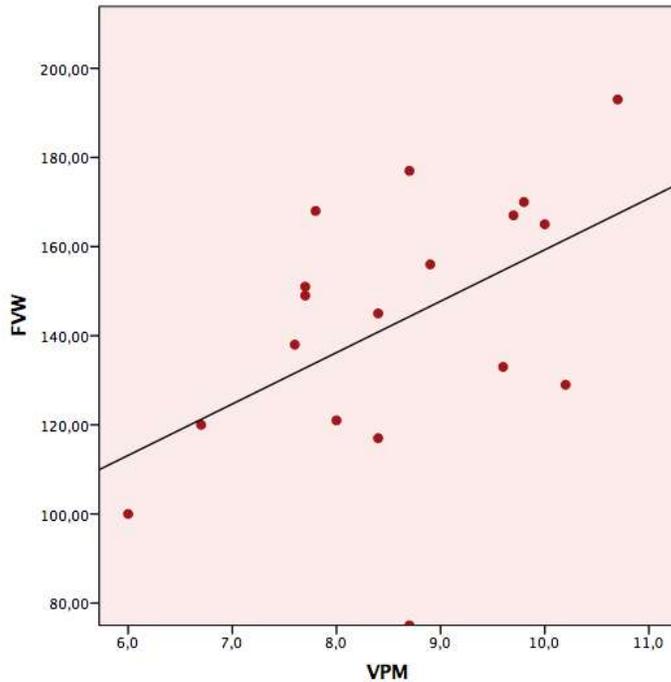


Figura 7. Correlación entre FvW y VPM

Pacientes con tratamiento de Acenocumarina : Grupo 2

En este grupo de pacientes al realizar las correlaciones correspondientes con sus biomarcadores y variables bioquímicas y demográficas resulto lo siguiente con el FvW y la urea coeficiente de correlación de 0.515 y una p 0.035. El resto con relevancia en el análisis estadístico que mostró relevancia se reporta en la siguiente tabla

Tabla IV Correlación con TNF-alfa		
Factor de Necrosis Tumoral alfa (pg/ml)		
FvW (UI/dL)*	Coefficiente de correlación	0.470
	Sig (bilateral)	0.050
Edad (años)	Coefficiente de correlación	0.541
	Sig (bilateral)	0.011
Plaquetas (miles)	Coefficiente de correlación	-0.466
	Sig (bilateral)	0.033
Correlación de Spearman (*Pearson)		

Pacientes con tratamiento de Rivaroxaban : Grupo 3

En este grupo encontramos en la prueba de correlación de Pearson el FvW con plaquetas con un coeficiente de -0.695 con p 0.018 y se muestra en la siguiente tabla los resultados mas destacados.

Tabla V Correlación con IL-6		
		Interleucina 6 (pg/ml)
Volumen globular medio (fl)	Coeficiente de correlación	0.703
	Sig (bilateral)	0.011
HDL (mg/dL)	Coeficiente de correlación	-0.600
	Sig (bilateral)	0.050
Plaquetas (miles)	Coeficiente de correlación	-0.567
	Sig (bilateral)	0.035
Correlación de Pearson		

8. DISCUSIÓN

De acuerdo a la estadística mundial y nacional reportada de la población con FA las características demográficas en cuanto genero, edad, enfermedades asociadas la muestra demostró una homogeneidad por no haber diferencia significativa entre estas variables entre los grupos. Como la prevalencia de genero masculino (66%), asociación con DM, HAS, IC y antecedentes asociados a la FA como tabaquismo, alcoholismo. Cardiopatía isquémica entre otros. De acuerdo al Registro Mexicano de Fibrilación Auricular lo reportado es representativo de la epidemiología de nuestro país en pacientes con FA (45).

Riesgo Protrombotico

La determinación del riesgo protrombotico es esencia en pacientes con FA debido a que es precisamente la aparición de EVC lo que afecta considerablemente la calidad de vida de estos pacientes (32) La escala CHADS ha demostrado tener un sesgo en los pacientes con riesgo de trombosis debido a que los que están catalogados como riesgo bajo siguen presentando eventos de tromboembolismo y es por eso que se diseño la escala CHADS-VASc; en este trabajo de acuerdo al tratamiento recibido (con anticoagulante o no) no hubo diferencia en ninguna de las dos escalas por grupo. Sin embargo cabe resaltar en de acuerdo a la escala CHADS solo el 35% estaba en alto riesgo y el 59.6% en moderado y con la escala CHADS-VASc el 98.2% en riesgo alto. Esto confirma lo que en la literatura se reporta que la segunda ofrece un tamizaje mas fino para determinar si requiere tratamiento o no los pacientes. En un estudio del 2015 en Suecia se hizo un análisis retrospectivo en el registro de salud en pacientes que se calificaban con riesgo bajo de acuerdo a la escala CHADS-VASc y se vio que fue menos de los esperado los pacientes que reportaron algún evento de EVC isquémico (46).

La correlación entre la concentración de biomarcadores tanto protromboticos como de disfunción endotelial con ambas escalas de riesgo protrombotico no reporto alguna significancia en ninguno de los 3 grupos; en 2015 se reporta en un trabajo de Negi y colaboradores que la concentración en

suero de IL6 y TNF alfa no tienen correlación con la estratificación de riesgo de la escala de CHADS-VASc (47)

BIOMARCADORES POR GRUPO

Factor von Willebrand

El FvW ya establecido como un marcador de disfunción endotelial en los pacientes con FA se ha visto relacionado con la elevación del mismo y los eventos de trombosis (25); esto en estudios de expresión de células de endocardio. La medición de el FvW en este estudio es el circulante en plasma, no hubo diferencia significativa entre los grupos de acuerdo al tratamiento, en otros estudios han reportado que el tratamiento con inhibidores del factor X no modifica la concentración de FvW (48). Una correlación encontrada en el grupo sin tratamiento fue con el volumen plaquetario medio que traduce que el tamaño de la plaqueta esta relacionado directamente con la concentración de el FvW en plasma indicando un estado protrombotico, lo cual es esperado tomando en cuenta que no se encuentran con tratamiento este grupo de pacientes

Factor de necrosis tumoral alfa entre grupos y sus correlaciones

aun cuando se tiene bien determinado al TNF alfa como una citocina pleiotropica se han relacionado elevación de la concentración de esta con un mayor riesgo de trombosis en pacientes con FA (15,16,24). Nuestros resultados no reportan una diferencia significativa entre los grupos de acuerdo al tratamiento, como en el 2015 Zemer-Wassercug y colaboradores reportan que los nuevos anticoagulantes no parecen tener asociación con las citocinas inflamatorias o incluso con la reactividad plaquetaria (48) a diferencia de nuestro trabajo donde hubo correlacion negativa entre el TNF alfa y la cuenta de plaquetas en el grupo con tratamiento de inhibidor de factor Xa.

Interleucina 6

La diferencia significativa encontrada entre el grupo de tratamiento con acenocumarina y rivaroxaban, contrario a nuestra hipótesis nos permitió realizar una investigación al respecto. Se encontraron diversos estudios donde se relaciona a los antagonistas de la vitamina k (acenocumarina, warfarina y dicumarol) con efectos antiinflamatorios así como inmunomoduladores en ratas (49, 50) pero no fue sino hasta en el 2002 cuando Kater y colaboradores identifican que es precisamente con la vía de Inhibición de NFκB que la warfarina interviene provocando así modificaciones en la transcripción de genes de citocinas proinflamatorias tales como IL-6 y TNF alfa en macrófagos de murinos(51) otros estudios relacionados con cultivos de macrófagos murinos y también mediciones en sangre periférica de ratas pudieron encontrar diferencia en las que les era administrada warfarina en las concentraciones de diversas citocinas inflamatorias (52,53). Esto nos llevo a hacer la comparación de monocitos totales circulantes en cada grupo encontrando una diferencia estadísticamente significativa con una disminución en el grupo con tratamiento de antagonista de la vitamina K. Sin embargo lo único que podemos determinar con estos hallazgos es la correlación entre la cantidad de monocitos y la concentración de IL-6 circulante en pacientes con este tratamiento respaldada con lo reportado en la bibliografía en modelos murinos. Debido a que la naturaleza de estas citocinas pleiotropicas no nos asegura que sean estas solo estas células las que se ven afectadas en sus síntesis.

9. CONCLUSIONES

- La cohorte conformada en este trabajo es representativa a lo reportado en la literatura
- No hubo diferencia entre la media de FvW entre los grupos de tratamiento
- Hay correlación entre la media FvW y el VPM en el grupo de pacientes sin tratamiento y tomando en cuenta que de acuerdo a la escala CHADS-VASc se encontraban la mayoría en riesgo alto de trombosis podemos concluir que se representa lo mismo con estos biomarcadores
- No hubo diferencia entre la media de TNF alfa entre los grupos de tratamiento, por lo que concluimos que el medicamento no modifica se síntesis

10. PERSPECTIVAS

Seguimiento a los pacientes con anticoagulante directo que efectivamente tienen acción sobre los eventos de coagulación, para ver si las concentraciones de IL6 y de TNF alfa tienen relación con eventos futuros de EVC a diferencia de los pacientes tratados con acenocumarina que a parte de su efecto en la coagulación al tener efecto inmunomodulador puedan mostrar un efecto mayor en la prevención de EVC.

**No hubo conflicto de intereses en ninguno de los participantes de este proyecto.*

11. Bibliografía

1. Guía de práctica clínica, diagnóstico y tratamiento de la Fibrilación Auricular. México: Secretaría de Salud. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/014_GPC_FibrilaciónAuricular/SS_014_08_EyR.pdf
2. Alpert J.S, Calkins H, Cigarroa J.E. et al. Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation 2014 AHA/ACC/HRS. JACC 2014;64:e1-76
3. Camm J.A, Lip Y.H.G, De Caterina R et al. Actualización detallada de las guías de la ESC para el manejo de la fibrilación auricular. Rev Esp Cardiol 2013; 66(1): 54.e1-e24.
4. Wu N, Chen X, Cai T et al. Association of Inflammatory and Hemostatic Markers with Stroke and Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. Can J Cardiol 2015; 31: 278-286
5. Iturralde-Torres P, Lara-Vaca S, Cordero-Cabra A, et al. Diseño de un registro multicentrico para evaluar control de ritmo contra control de la frecuencia en fibrilación auricular: Registro Mexicano de Fibrilación Auricular. Arch Cardiol Mex 2011;81 (1): 13-17.
6. Olesen J.B, Lip G.Y.H, Hansen M.L, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ 2011; 34:342-d124
7. Benjamin E.J, Wolf P.A, D'Agostino R.B et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. Circulation 1998;98 (10): 946-952
8. Kornej J, Apostolakis S, Bollmann A et al. The emerging role of biomarkers in atrial fibrillation. Can J Cardiol 2013; 29: 1181-1193
9. Elizari M, Acunzo R.S, Casey M et al. Consenso de Fibrilación Auricular. Rev Argentina de Cardiología 2005; 73 (6): 469-485
10. Dang D, Arimie R, Haywood J. A Review of Atrial Fibrillation. J Natl Med Assoc. 2002;94: 1036-1048.

11. Castaño-Guerra R.J, Franco-Vergara B.C, Martínez F et al. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2012; 50 (2): 213-231
12. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P et al. Pathophysiological Mechanism of Atrial Fibrillation: a translational appraisal. Physiol Rev 2011;91: 265-325
13. Jalife J. Déjà vu in the theories of atrial fibrillation dynamics. Cardiovascular Research 2011; 89: 766-775
14. Badimon L, Martínez-González J. Disfunción endotelial. Rev Esp Cardiol 2006; 6: 21^a-30^a
15. Guo Y, Lip G.Y.H, Apostolakis S. Inflammation in Atrial Fibrillation. JACC 2012;40:2263-2270.
16. Harada M, Van Wagoner D.R, Nattel S. Role of Inflammation in Atrial Fibrillation Pathophysiology and Management. Circ J 2015; 79:495-502
17. Sarvas J, Niccoli S, Walser E, Khaper N, Lees S. Interleukin 6 deficiency causes tissue-specific changes in signaling pathways in response to high-fat diet and physical activity. Physiological Reports. 2014; 7 : 1-13
18. Szkodzinski J, Blazelonis A, Wilczek K, Hudzik B, Romanowski W, Gasior M, Wojnar R, Lekston A, Polonski L, Zubelewicz B. The role of Interleukin 6 and Transforming Growth Factor B1 in predicting restenosis within stented infarct-related artery. International Journal of Immunopathology and Pharmacology. 2009; 22: 21-28
19. Polovina M.M, Ostojic M.C, Potpara T.S. Relation of Biomarkers of Inflammation and Oxidative Stress with Hypertension Occurrence in Lone Atrial Fibrillation. Hindawi 2015; 653026:1-8
20. Dwayne S, Conway D., Buggins P, Hughes E et al. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation. Am Heart J. 2004; 148 (3): 462-466
21. Sarwar N, Butterworth A.S. Interleukin-6 pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. Lancet 2012;379:1205-13

22. Fragoso J.M, Sierra M, Vargas G, et al. El factor de necrosis tumoral alfa en las enfermedades cardiovasculares: biología molecular y genética. *Gaceta Médica de México*. 2013; 149: 521-30
23. Putko B.N, Wang Z, Lo J, et al. Circulating Levels of Tumor Necrosis Factor-Alpha Receptor 2 Are Increased in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Relative to Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Evidence for a Divergence in Pathophysiology. *PLOS ONE* 2014;9:1-9
24. Pinto A, Tuttolomondo A, Casuccio A et al. Immuno-inflammatory predictors of stroke at follow-up in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation. *Clinical Science* 2009; 116: 781-789
25. Watson T, Shantsila E, Lip G.Y.H, Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009;373:155-66.
26. Steffel J y Lüscher T. Predicting the development of atherosclerosis. *Circulation* 2009; 119: 919-921
27. 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
28. Lip G.Y.H, Lane D., Van Walraven C, Hart R.G. Additive Role of Plasma von Willebrand Factor Levels to Clinical Factors for Risk Stratification of Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke* 2006;37:2294-2300.
29. Gomez B. R, Guerra A. T, Dita S. L, et al. Teoría celular de la coagulación: cascadas a las membranas celulares. *Medisur* 2011;9(2):146-155.
30. Martínez-Murillo C. Mecanismos de activación de la coagulación. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006; 44(Supl2): 51-58
31. Páramo J.A, Panizo E, Pegenaute C et al. Coagulación 2009: una visión moderna de la hemostasia. *Rev Med Univ Navarra* 2009; 53 (1): 19-23
32. Montero A.C. ¿Qué dicen las guías sobre la anticoagulación en la fibrilación auricular no valvular?. *Semergen* 2013;39:17-23.

33. Lip G.Y.H, Lane D.A. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. JAMA 2015;313(19):1950-1962.
34. Masae Uehara, Nobusada Funabashi, Sawako Horie, Hiroyuki Takaoka, Koya Ozawa, and Yoshio Kobayashi. The CHADS(2) Score is a Useful Predictor of Coronary Arteriosclerosis on 320 Slice CT in Subjects with Chronic and Paroxysmal Atrial Fibrillation. Circulation, 2012; 126: A14055
35. Montero A.C. ¿Qué dicen las guías sobre la anticoagulación en la fibrilación auricular no valvular?. Semergen 2013;39:17-23.
36. 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; 285:2864-70
37. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. 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
38. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation, Ann Intern Med. Oct 1999;131(7):492-501
39. Van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in non vascular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. JAMA 2002;288(19):2441-2448.
40. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Ibuprofen for prevention of Vascular Events. (ACTIVE W). Lancet. Jun 2006;367:1903-1912.
41. Lee S, Monz BU, Clemens A, et al. 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.
42. Patel M.R, Mahaffey K.W, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N ENGL J MED 2011;365:883-891

43. Vargas R. A.G, Ramirez L. A.N, Medina V. M.E. Nuevos anticoagulantes: dabigatrán, rivaroxabán y apixabán. *Gac Med Mex* 2012;148:257-64.
44. Ahrens I, Lip GY, Peter K. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. *Thromb Haemost.* 2010;104:49–60.
45. Lara-Vaca S, Cordero-Cavra A, Martinez-Flores E, Iturralde-Torres P. Registro Mexicano de Fibrilación Auricular (ReMeFa). *Gaceta Medica de Mexico* 2014;150:48-59
46. Friberg L, Skeppholm M, Terrent A. Benefit of anticoagulation unlikely in patients with atrial fibrillation and CHADS-VASc score of 1. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:225-232
47. Negi S.I, Greener I, Anand A, et al. A circulating biomarker risk-prediction model correlates with CHADS-2 risk score in chronic atrial fibrillation. *IJC Metabolic & Endocrine* 2015;6:24-26.
48. Zemer-Wassercug N, Haim M, Leshem-Lev D, et al. The effect of dabigatran and rivaroxaban on platelet reactivity and inflammatory markers. *J Thromb Thrombolysis* 2015;40:340-346.
49. Kurohara M, Yasuda H, Moriyama H, et al. Low-dose Warfarin Functions as an Immunomodulator to Prevent Cyclophosphamide-induce NOD Diabetes. *Kobe J. Med. Sci* 2008;54:E1-E13.
50. Eichbaum F, Slemer O, Zyngier S. Anti-inflammatory effect of warfarin and vitamina K1. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1979; 307: 185-190
51. Kater A.P, Peppelenbosch M.P, Brandjes D.P.M. Dichotomal Effect of the Coumadin Derivative Warfarin on Inflammatory Signal Transduction. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 2002;9:1396-1397.
52. Popov A, Belij S, Subota V, et al. Oral warfarin affects peripheral blood leukocyte IL-6 and TNF α production in rats. *Journal of Immunotoxicology* 2012; 1-8.
53. Schroecksnadel S, Gostner J, Jenny M, et al. Immunomodulatory effects in vitro of vitamin K antagonist acenocoumarol. *Thrombosis Research* 2013;131:e264-e269.

12. ANEXOS

1. Historia clínica

NOMBRE: _____ SEXO: _____ EDAD: _____
 DOMICILIO: _____ TEL: (____) _____
 ESCOLARIDAD: _____ OCUPACION: _____
 ESTADO CIVIL: _____ No. EXP: _____

1. ANTECEDENTES:
Heredo Familiares:

Padecimiento:	s/n	¿Quién?
HAS		
IAM		
EVC		
DM		
FA		

DM		
HAS		
IAM		
EVC		
QX		

CHADS
 IC DM
 HAS **EVC**
 >75

CHADSVASC
 IC DM
 HAS **EVC**
 65-74 EnfVasc
 >75 Fem

- **Medicamentos: (especificar dosis y tiempo de tratamiento)**
 - Antihipertensivos:
 - Antidiabéticos:
 - Hipolipemiantes:
 - Hormonales:
 - AINEs:
 - Otros:

EXPLORACION FISICA

Peso		talla		IMC		cintura	
------	--	-------	--	-----	--	---------	--

PAS	PAD	FC

2. Consentimiento informado

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROTOCOLO DE ESTUDIO:
COMPARACIÓN DEL EFECTO DEL RIVAROXABAN Y ACENOCUMARINA SOBRE LAS
CONCENTRACIONES DE BIOMARCADORES DE DISFUNCION ENDOTELIAL E INFLAMACION EN
PACIENTES CON FIBRILACION AURICULAR**

INTRODUCCION: La siguiente información describe el protocolo al cual se le está invitando para participar de forma activa. El investigador deberá responder cualquier duda que surja a partir de la lectura de ésta.

PROPOSITO DEL ESTUDIO: Estudiar la composición molecular del Factor von Willebrand y los niveles plasmáticos de marcadores protrombóticos en pacientes con Fibrilación Auricular.

PROCEDIMIENTO: Ha sido elegido para participar en este estudio, si usted desea participar, contestará un cuestionario, se medirá: tensión arterial, talla, peso, perímetro de cintura-cadera. De igual forma proporcionará una muestra de sangre para determinar los niveles del factor de Von Willebrand y la composición del mismo.

BENEFICIOS PARA PARTICIPANTES: Los resultados aportarán información nueva e importante acerca de del estado actual de la enfermedad de los pacientes con Fibrilación Auricular.

CONFIDENCIALIDAD. La información obtenida durante el desarrollo de este estudio es absolutamente confidencial y no puede ser utilizada con otro fin. Usted será informado acerca de cualquier hallazgo de importancia para su salud durante el desarrollo de este estudio.

PARTICIPACION VOLUNTARIA: Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que lo desee. Además sé que puedo pedir información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio. Recibiré, si así lo solicito una copia de los resultados de laboratorio de los estudios que se me practiquen. Debo informar, tan pronto como sea posible a los investigadores de cualquier cambio importante que ocurra en mi salud, incluyendo el consumo de medicamentos, suspensión o inicio de algún hábito (p. ej. tabaquismo, alcoholismo) o cambio de domicilio. Sé que las muestras obtenidas sólo podrán ser utilizadas para los fines de este estudio. Los costos del estudio los cubrirán los fondos de la unidad de investigación y el paciente no pagará por los estudios paraclínicos propios del proyecto de investigación.

He comprendido el contenido de esta carta de consentimiento informado, mis dudas han sido resueltas y voluntariamente acepto participar en este estudio.

FIRMA DEL INVESTIGADOR Y FECHA.

NOMBRE, FIRMA DEL PACIENTE Y FECHA

FIRMA DE TESTIGO Y FECHA

FIRMA DE TESTIGO Y FECHA