

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**“Uso de warfarina frente a combinación aspirina-clopidogrel como
prevención de enfermedad cerebrovascular en pacientes con fibrilación
auricular”**

Área de Investigación:

Cáncer y enfermedades no transmisibles

Autor:

Ayala Pérez, Jean Carlos

Jurado evaluador:

Presidente: Ferrando Delgado, Juan Carlos

Secretario: Vega Aponte, Arcadio Gabriel

Vocal: Gómez Calero, Víctor Landsteiner

Asesor:

Serna Alarcón, Víctor

Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9803-6217>

PIURA – PERÚ

2024

Fecha de sustentación: 23 de abril del 2024

Reporte de Plagio

Uso de Warfarina frente a combinación aspirina-clopidogrel como prevención de enfermedad cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular

ORIGINALITY REPORT

12%

SIMILARITY INDEX

12%

INTERNET SOURCES

5%

PUBLICATIONS

2%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	repositorio.upao.edu.pe Internet Source	4%
2	hdl.handle.net Internet Source	2%
3	repositorio.unsa.edu.pe Internet Source	2%
4	repositorio.unp.edu.pe Internet Source	1%
5	ietsi.essalud.gob.pe Internet Source	1%
6	dev.revespcardiol.elsevier.es Internet Source	1%
7	titulomasterentrombosis.com Internet Source	1%
8	www.sah.org.ar Internet Source	1%

Exclude quotes On

Exclude matches < 3%

Exclude bibliography On



Asesor

Dr. Victor Serna Alarcón
C.M.P. 76355
Médico Residente Cirugía General
HOSPITAL JOSÉ CAVETANO MORENO
ESSalud

Declaración de originalidad

Yo, **Víctor Serna Alarcón**, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada **“Uso de Warfarina frente a combinación aspirina-clopidogrel como prevención de enfermedad cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular”**, autor Jean Carlos Ayala Pérez, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 12%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 25 de abril de 2024.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la universidad.

Lugar y fecha: Piura, 25 de abril de 2024

ASESOR

Méd. Serna Alarcón, Víctor

DNI: 70077704

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9803-6217>

AUTOR

Ayala Pérez Jean Carlos

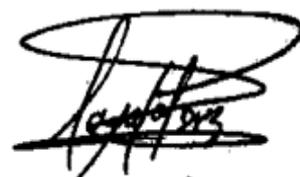
DNI: 73582712

FIRMA:

FIRMA:



Asesor
Dr. Víctor Serna Alarcón
C.M.P.: 76355
Médico Residente Cirugía General
HOSPITAL JOSÉ GAYTANO HERNÁNDEZ
P. U. S. Salud



DEDICATORIA

A Dios y a María Auxiliadora, por el don de la vida, por ser mi guía y ser mi
fortaleza en tiempos difíciles

A mis padres Raúl y Milagros, porque sin ellos no hubiese logrado formarme
profesionalmente, por sus buenos consejos y palabras de motivación que me
daban para seguir adelante y no rendirme y por haberme educado e inculcado
todos los valores que me hacen una mejor persona y profesional

A mis hermanos Raúl y Fiorella, que forman pieza clave en mi vida, siguiendo
sus ejemplos de superación y conseguir todo lo que se proponen, siempre
compartieron conmigo los buenos y malos momentos durante mi carrera

A mis abuelos y a toda mi familia en general, que desde lejos siempre me
brindan sus palabras de aliento y siempre están cuando los necesitan

A Indira por su paciencia y orientación, por ser mi guía y mi ejemplo a seguir y
a todos mis amigos que me acompañaron en este proceso

AGRADECIMIENTOS

Agradecer a Dios y a toda mi familia por estar presente durante mi formación profesional y haberme brindado lo necesario para ser mejor persona, a mi asesor de tesis por haber sido participe y haberme orientado durante el desarrollo de mi trabajo de investigación

USO DE WARFARINA FRENTE A COMBINACIÓN ASPIRINA-CLOPIDOGREL
COMO PREVENCIÓN DE ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN
PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR

USE OF WARFARIN VERSUS ASPIRIN-CLOPIDOGREL COMBINATION AS
PREVENTION OF CEREBROVASCULAR DISEASE IN PATIENTS WITH
ATRIAL FIBRILLATION

Jean Carlos Ayala Pérez^{1, a}

¹ Universidad Privada Antenor Orrego, Piura, Perú

^a Bachiller en Medicina Humana

Correspondencia: jayalap1@upao.edu.pe

Jean Carlos Ayala Pérez

Email: jeancarlosayalaperez6@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4597-8160>

INDICE

DEDICATORIA	4
AGRADECIMIENTOS	5
RESUMEN	8
ABSTRACT	9
PRESENTACIÓN	10
I. INTRODUCCIÓN	11
1.1. ENUNCIADO DEL PROBLEMA	15
1.2. HIPÓTESIS	16
1.3. OBJETIVOS	16
II. MATERIAL Y MÉTODOS	17
2.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	17
2.2. POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO	17
2.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	21
2.4. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS	23
2.5. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS	23
2.6. ASPECTOS ÉTICOS	24
2.7. LIMITACIONES	25
III. RESULTADOS	26
IV. DISCUSIÓN	31
V. CONCLUSIONES	34
VI. RECOMENDACIONES	35
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
VIII. ANEXOS	40

RESUMEN

Objetivo: Determinar la efectividad de la Warfarina frente a la combinación Aspirina-Clopidogrel para prevenir la enfermedad cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular en el Hospital Regional Piura.

Material y métodos: Estudio analítico de cohortes retrospectivo en pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular del Hospital Cayetano Heredia entre los años 2016-2020. Mediante aleatorización estratificada por conglomerados se incluyó los pacientes en la cohorte expuesta a Warfarina y a Aspirina-Clopidogrel. Se elaboraron curvas en gráficos de Kaplan Meier. Se realizó el análisis de Hazard Ratios (HR) en STATA versión 15.0 para el análisis crudo y ajustado, considerando un nivel de confianza al 95%.

Resultados: La tasa de incidencia de Eventos Cerebrovasculares fue de 107 casos por 1000 personas-mes en un tiempo de seguimiento de 31 meses. De 140 pacientes, aquellos que pertenecían a la cohorte expuesta a Warfarina (n = 70) tenían mayor frecuencia de Diabetes Mellitus tipo 2 ($p = 0.001$) y Enfermedad Vascular previa (0.01). En el análisis multivariado se encontró que el uso de Warfarina se asoció significativamente a una reducción de riesgo del 79% de presentar un Evento Cerebrovascular, luego de ajustar por las variables del estudio.

Conclusiones: El uso de Warfarina se asoció a una reducción significativa del riesgo de presentar un Evento Cerebrovascular comparado con el uso de Aspirina-Clopidogrel en pacientes con fibrilación auricular.

Palabras clave: *Fibrilación auricular, accidente cerebrovascular, warfarina, aspirina, clopidogrel. (Decs)*

ABSTRACT

Objective: *To determine the effectiveness of warfarin versus the aspirin-clopidogrel combination in preventing cerebrovascular disease in patients with atrial fibrillation at Piura Regional Hospital.*

Material and methods: *Retrospective cohort analytical study in patients diagnosed with atrial fibrillation at the Cayetano Heredia Hospital between 2016-2020. Patients were included in the cohort exposed to warfarin and aspirin-clopidogrel by means of cluster-stratified randomization. Curves were made in Kaplan-Meier graphs. The Hazard Ratios (HR) analysis was performed in STATA version 15.0 for the raw and adjusted analysis, considering a 95% confidence level.*

Results: *The incidence rate of cerebrovascular events was 107 cases per 1000 person-months at a follow-up time of 31 months. Of 140 patients, those who belonged to the Warfarin-exposed cohort (n = 70) had a higher frequency of type 2 diabetes mellitus ($p = 0.001$) and previous vascular disease (0.01). In the multivariate analysis, it was found that the use of warfarin was significantly associated with a 79% reduction in risk of having a cerebrovascular event, after adjusting for the study variables.*

Conclusions: *The use of warfarin was associated with a significant reduction in the risk of developing a cerebrovascular event compared to the use of aspirin-clopidogrel in patients with atrial fibrillation.*

Keywords: *atrial fibrillation, stroke, warfarin, aspirin, clopidogrel (MeSH)*

PRESENTACIÓN

De acuerdo con el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad Privada Antenor Orrego, presento la Tesis Titulada **“USO DE WARFARINA FRENTE A COMBINACIÓN ASPIRINA-CLOPIDOGREL COMO PREVENCIÓN DE ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR”**, un estudio observacional analítico de cohortes retrospectivo, que tiene el objetivo de determinar la efectividad de la Warfarina frente a la combinación Aspirina-Clopidogrel para prevenir la enfermedad cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular en el Hospital Regional Piura, con la intención de contribuir en futuros estudios dada la alta tasa de mortalidad de la enfermedad cerebrovascular, siendo muy importante su prevención, administrando un adecuado tratamiento antitrombótico.

Por lo tanto, someto la presente Tesis para obtener el Título de Médico Cirujano a evaluación del Jurado.

I. INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es una arritmia cardíaca irregular, es de alta frecuencia en la actualidad, con un aumento de 0.5% a 15% desde los 40 a 80 años ⁽¹⁾, y un incremento en las últimas décadas de un 13% de la población en general, calculando que el riesgo en mayores de 40 años es del 25%.⁽²⁾ Dentro de las complicaciones, el tromboembolismo de mayor frecuencia es a nivel cerebral, se detalla como una de las más importantes dado su valor significativo en la morbi-mortalidad de este tipo de pacientes. Dado esto, en la actualidad, en el manejo de la FA se prioriza la prevención de la enfermedad cerebrovascular (ECV).⁽³⁾

Por su parte, la ECV isquémica de origen cardioembólico presentan mayor gravedad con una tasa de supervivencia más baja a comparación que otros subtipos de ECV isquémico.⁽⁴⁾ En relación a esto, el tratamiento antitrombótico ha demostrado eficacia en la reducción de mortalidad, siendo que los anticoagulantes orales (ACO) llevan a una reducción del 33% en la mortalidad en ambos tipos de ECV tanto hemorrágico como isquémico y 65% solo en la ECV de tipo isquémico.^(5,6)

En pacientes con Fibrilación Auricular no valvular (FANV), el riesgo de desarrollar ECV puede ser bajo, es por ello que es importante valorar el riesgo/beneficio de la terapia antitrombótica dado que el uso de anticoagulantes podría generar sangrado, siendo estos medicamentos indicados en aquellos individuos con alto riesgo de tromboembolia.⁽⁷⁾ El riesgo de tromboembolia se evalúa mediante la

escala CHA₂DS₂-VASc, en su versión actualizada, en la que incluye la edad y sexo del paciente, la presencia de cardiopatía concomitante y comorbilidad.⁽⁸⁾

De acuerdo a las guías de práctica clínica de FA, el tratamiento depende del puntaje de CHA₂DS₂-VASc, pues este influirá en la toma de decisiones respecto a la prescripción de antiplaquetarios o anticoagulantes. A los pacientes de moderado u alto riesgo de presentar ECV como una recomendación fuerte está el uso de antagonistas de la vitamina K (AVK) como la Warfarina.⁽⁹⁻¹¹⁾ El tratamiento de aspirina más clopidogrel se considera como medida provisional cuando el tratamiento con AVK es poco apropiado, pero no considera como alternativa al tratamiento con AVK en pacientes con alto riesgo de hemorragia.

(24)

En la actualidad se ha evidenciado el beneficio de la anticoagulación con AVK para prevenir tromboembolismo, reduciendo así los eventos cerebrovasculares y la mortalidad.^(12,13) La desventaja de los AVK es presentar problemas importantes tales como un rango terapéutico estrecho, es decir el INR entre 2 o 3, ya que un INR bajo no previene el tromboembolismo y uno valor alto se asocia a complicaciones hemorrágicas; además de su interacción con otros fármacos y alimentos que pueden alterar el nivel de anticoagulación y requieren una vigilancia continua del INR.⁽¹⁴⁾

Algunos estudios muestran que pacientes con alto riesgo de desarrollar ECV que consumieron antiagregantes plaquetarios tienen más riesgo de presentar tromboembolismo comparados al grupo que recibió AVK; sin embargo, refieren

que no hallaron diferencias para desarrollo de hemorragias, ni en la mortalidad al comparar ambas terapias. ^(15,16) Otros estudios mencionan que la monoterapia con antiagregantes plaquetarios no tiene justificación en pacientes de alto riesgo debido a su baja eficacia. ⁽¹⁷⁾

El tratamiento con AVK ha evidenciado reducir el riesgo de padecer ECV en un 60% y la mortalidad en un 25% comparada con el grupo de pacientes que recibió ácido acetilsalicílico (AAS). ⁽¹⁸⁾ Aunque son muy eficaces, si ni hay un manejo y control adecuado, puede ser perjudicial en los pacientes que los reciben. A razón de estas limitaciones, se elaboraron un nuevo grupo de anticoagulantes orales como el dabigatrán, disponible en nuestro país, sin embargo, por su alto costo estos no se usan con frecuencia. ⁽¹⁵⁾

El riesgo de ECV en pacientes sin anticoagulantes es mayor que el riesgo hemorrágico, aún más en pacientes de avanzada edad, comorbilidades asociadas. ⁽²⁰⁾ El AAS y AVK tienen similares riesgos de sangrado, pero la diferencia está en que los AVK son más eficaces. ^(19,20) La terapia dual de antiplaquetarios podría ser una buena alternativa frente a terapia solo con aspirina, en pacientes que no pueden ser tratados con anticoagulación. ^(21,22), pero tienen similar riesgo de sangrado que los anticoagulantes orales. ^(23,24)

El objetivo de la presente investigación es comparar la efectividad de la Warfarina frente a la combinación Aspirina-Clopidogrel para prevenir la enfermedad cerebrovascular en pacientes con FA. Estos resultados nos deben orientar a una mejor selección entre anticoagulante o antiagregante plaquetario

doble con más eficacia para ser aplicados a este tipo de pacientes y que se obtengan un beneficio al reducir la probabilidad de presentar enfermedad cerebrovascular.

Hart RG y colaboradores en su ensayo aleatorizado 'Clopidogrel para alto riesgo aterotrombótico y estabilización, manejo y evitación isquémica' (CHARISMA) cuyo objetivo fue evaluar si la Aspirina sola o combinada con Clopidogrel ofrece una reducción moderada del accidente cerebrovascular, evaluaron un subgrupo 593 participantes con antecedentes de fibrilación auricular, reportando que durante el seguimiento de 2 años, el accidente cerebrovascular (isquémico y hemorrágico) ocurrió en 15 de 298 asignados a Clopidogrel más Aspirina y en 14 de 285 recibieron solo Aspirina. Estos hallazgos concluyeron que no se admite el uso de esta combinación sobre aspirina sola en pacientes con antecedentes de fibrilación auricular. ⁽¹⁾

Chao TF y colaboradores en su estudio con diseño cohorte prospectivo, cuyo objetivo fue investigar el riesgo de ECV isquémico y hemorrágico, y su beneficio clínico al administrar anticoagulantes orales en pacientes mayores de 90 años con FA, evaluaron 15 756 pacientes distribuidos en tres grupos (sin tratamiento, agentes antiplaquetarios y Warfarina), reportando que el uso de Warfarina está asociado a un menor riesgo de ECV, comparado con el grupo que no se le prescribió tratamiento, concluyendo que el uso de Warfarina se asoció con un mayor beneficio clínico positivo.⁽¹³⁾

Connolly S y colaboradores realizaron un ensayo controlado aleatorizado con la finalidad de evaluar la eficacia de Clopidogrel más Aspirina frente terapia de anticoagulación oral para prevenir eventos tromboembólicos. Se incluyeron 7455 pacientes, asignándose al azar 3371 para recibir terapia de anticoagulación oral y 3335 para recibir Clopidogrel-Aspirina, reportando 165 eventos de ECV en pacientes en tratamiento de anticoagulación oral con riesgo anual de 3.93% y 234 en aquellos que recibieron Clopidogrel-Aspirina con riesgo anual de 5.60%, lo que concluye que la terapia de anticoagulación oral es mayor a Clopidogrel-Aspirina para prevención de los eventos vasculares. ⁽²⁶⁾

Want Y. y colaboradores en su ensayo clínico aleatorizado doble ciego, realizado en 114 centros en China, cuyo objetivo fue demostrar la disminución de riesgo de ECV comparando el tratamiento con Aspirina más Clopidogrel con la Aspirina sola, asignaron al azar a 5170 pacientes con alto riesgo de presentar ECV menor o isquémica transitoria y que recibieron tratamiento con Clopidogrel-Aspirina y Aspirina sola. Del total presentaron ECV 275 (10.6%) pacientes del grupo que consumieron aspirina más Clopidogrel, en comparación al grupo que consumió solo Aspirina (14%). Estos hallazgos permitieron concluir el beneficio temprano de medidas terapéuticas con Clopidogrel-Aspirina, reduciendo el riesgo de ECV. ⁽²³⁾

1.1. ENUNCIADO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la efectividad de la Warfarina frente a la combinación aspirina-clopidogrel como prevención de enfermedad cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular Hospital Regional-Piura?

1.2. HIPÓTESIS

Hipótesis Alternativa (Ha): La Warfarina tiene mayor efectividad para prevenir la enfermedad cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular no valvular frente a la combinación Aspirina-Clopidogrel en el Hospital Regional III Cayetano Heredia de Piura 2016-2020.

Hipótesis Nula (H0): La Warfarina no tiene mayor efectividad para prevenir la enfermedad cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular no valvular frente a la combinación Aspirina-Clopidogrel en el Hospital Regional III Cayetano Heredia de Piura 2016-2020.

1.3. OBJETIVOS

Objetivo general

- Comparar la efectividad de Warfarina frente a la combinación Aspirina-Clopidogrel para prevenir la enfermedad cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular en el Hospital Regional Piura.

Objetivos específicos

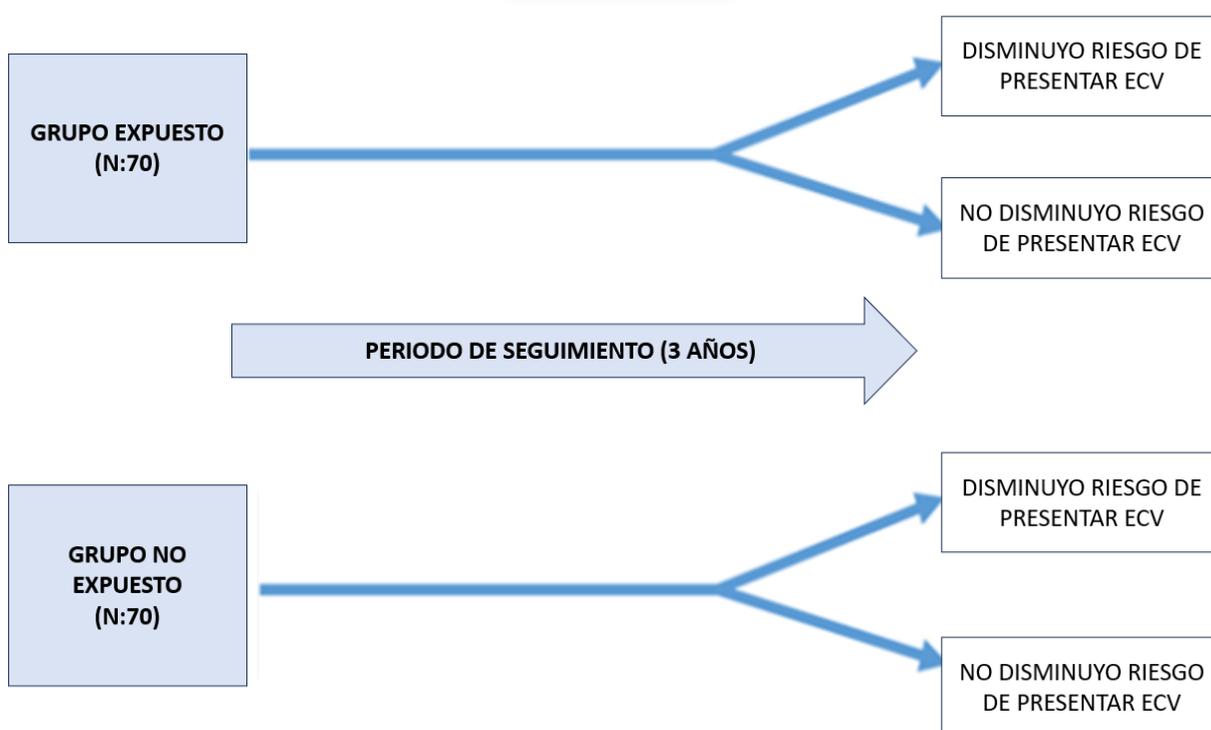
- Determinar las características de los participantes según cada cohorte respecto a edad, sexo, comorbilidades, antecedente de tratamiento anticoagulante y antecedentes familiares.
- Valorar el riesgo de presentar enfermedad cerebrovascular mediante la escala CHA2DS2 – VASc en cada una de las cohortes.
- Determinar la tasa de incidencia de enfermedad cerebrovascular en la muestra total, así como por cada una de las cohortes.

- Analizar el riesgo de presentar enfermedad cerebrovascular en la cohorte expuesta a Warfarina comparado con el grupo expuesto a Aspirina-Clopidogrel, ajustando por variables confusoras, con el fin de valorar la efectividad de cada uno de los tratamientos.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo: Estudio observacional analítico, con diseño de cohortes retrospectiva.



2.2. POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO

POBLACION DE ESTUDIO:

Pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular del Hospital Cayetano Heredia entre los años 2016-2020.

MUESTRA Y MUESTREO:

Unidad de análisis:

Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular que consuman Warfarina y combinación de Aspirina-Clopidogrel en el hospital Cayetano Heredia de Piura entre los años 2016-2020 que cumplan con criterios seleccionados.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Cohorte expuesta Warfarina

Criterios de inclusión:

- Historias clínicas completas.
- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Fibrilación auricular documentada mediante electrocardiograma y/o Holter.
- Pacientes con tratamiento con Warfarina.
- Pacientes sin contraindicación antitrombótica.

Cohorte expuesta a Aspirina-Clopidogrel

Criterios de inclusión:

- Historias clínicas completas.
- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Fibrilación auricular documentada mediante electrocardiograma y/o Holter.
- Pacientes con tratamiento con Aspirina-Clopidogrel.
- Pacientes sin contraindicación antitrombótica.

Criterios de exclusión (ambos grupos):

- Pacientes con estenosis mitral, presencia de prótesis valvular mecánica o enfermedad tromboembólica venosa.
- Pacientes con cambio de anticoagulante oral durante el tratamiento.
- Pacientes que iniciaron tratamiento antitrombótico en otro centro al menos tres meses previos al ingreso al hospital.
- Pacientes con discrasias sanguíneas que alteren el INR.
- Pacientes peri menopáusicas que consuman estrógenos.

Tamaño muestral:

Tamaño de muestra compara dos grupos independientes (Machin D, 1997).

$$n_1 = \frac{\left(z_{1-\alpha/2} \sqrt{(1+\phi)\bar{P}(1-\bar{P})} + z_{1-\beta} \sqrt{\phi P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right)^2}{\phi(P_1 - P_2)^2}; n_2 = \phi n_1$$

Donde:

- P_i es la proporción esperada en la población i , $i=1, 2$,
- ϕ es la razón entre los dos tamaños muestrales,
- $\bar{P} = \frac{P_1 + \phi P_2}{1 + \phi}$.

* $Z(1-\alpha/2) = 1,96$ coeficiente de confiabilidad al 95% de confianza * $Z1-\beta = 1,2816$

coeficiente asociado a la potencia de prueba del 90%

Cálculo: Se uso el programa EPIDAT 4.2

Datos 1:

P1= 88% (Porcentaje de prevención de ECV en pacientes que recibieron tratamiento de anticoagulación oral)

P2= 65% (Porcentaje de prevención de ECV en pacientes que recibieron tratamiento de clopidogrel más aspirina)

$\Phi = 1$ (Razón entre ambas muestras)

Datos:

Proporción esperada en:

Población 1: 88,000%

Población 2: 65,000%

Razón entre tamaños muestrales: 1,00

Nivel de confianza: 95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Población 1	Población 2	Total
90,0	70	70	140

Muestreo: Aleatorio estratificado por conglomerados.

2.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Registro
Efectividad	Presencia uno a más eventos cerebro vasculares dentro del periodo de estudio de la cohorte, en pacientes con FA que haya consumido los fármacos estudiados.	Cualitativa	Nominal	SI/ NO
Tiempo de exposición	Periodo de tiempo en el que el paciente está expuesto al tratamiento con Warfarina o aspirina - clopidogrel hasta presencia de evento	Cualitativa	Ordinal	< 12 meses 12-24 meses ≥ 25 meses
Riesgo cardioembólico	Factores que predisponen la posibilidad de presentar un ECV, medida con escala CHA2DS2-VASC	Cualitativa	Ordinal	Alto riesgo: CHA2DS2-VASc ≥2 puntos Moderado riesgo: CHA2DS2-VASc= 1 punto Bajo riesgo:

				CHA2DS2-VASc=0 puntos
Comorbilidad	Patologías previas ya diagnosticadas en el paciente, registradas en la historia clínica	Cualitativa	Nominal	Hipertensión arterial Diabetes Mellitus Insuficiencia cardíaca Enfermedad vascular Sangrado previo Ictus previo
Sexo	Condición de ser varón o mujer del paciente, registrado en historia clínica	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino
Edad	Tiempo de vida del paciente en años, registrada en la historia clínica	Cuantitativa	Continua	<65 65-74 años ≥75 años
Antecedente de tratamiento anticoagulante	Sustancias utilizadas para el tratamiento de la trombosis por su capacidad para dificultar el proceso de coagulación de la sangre	Cualitativa	Nominal	SI/NO

2.4. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

Procedimientos

La presente tesis se presentó a la Escuela de medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego, y se obtuvo la aprobación de ejecución con resolución (ANEXO 1).

Se solicitó la autorización del director del Hospital Regional III José Cayetano Heredia para llevar a cabo la investigación a través de un permiso con el fin de revisar las historias clínicas de los pacientes durante el periodo 2016-2020. (ANEXO 2)

Se seleccionó y recolectó las historias clínicas que cumplían con los criterios de selección. Se realizó un seguimiento por tres años para evaluar si dentro de ese periodo existe al menos un evento cerebrovascular.

Se codificaron los datos obtenidos y se exportaron a un programa Microsoft Excel 2016. Se analizó la base de datos y se procesaron en el programa estadístico Stata versión 15.

Instrumentos

Se usará, ficha de recolección de datos (ANEXO 3) para la obtención de datos de las historias clínicas con contenga las variables establecidas en este proyecto de investigación. Escala de medición de CHA2DS2-VASc ≥ 2 .

2.5. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

Los datos obtenidos se procesaron en el programa estadístico Stata versión 15.

Estadística descriptiva:

En el caso de variables cualitativas (efectividad, riesgo cardioembólico, comorbilidades, sexo, antecedentes familiares, fumador crónico, tratamiento con anticoagulantes) se usarán frecuencias absolutas y porcentuales; y para variables cuantitativas continuas (tiempo de exposición, edad) se usará medias y desviaciones estándar o medianas y rango intercuartílico. Se calculó la tasa de incidencia de ECV en la muestra y en cada una de las cohortes.

Estadística analítica:

Para las variables categóricas, se empleó la prueba de Chi-cuadrado de Pearson y para las variables cuantitativas (edad) se usó las pruebas t para comparar los datos continuos distribuidos normalmente; y la prueba de Mann-Whitney para los datos no distribuidos normalmente, ambas pruebas con nivel de significancia del 5% ($p < 0,05$). Se elaboraron las curvas y el gráfico de Kaplan Meier, así como el cálculo de significancia entre ambas curvas. Se calculó el estadígrafo Hazard Ratio (HR) crudos y ajustados para evaluar el riesgo de presentar ECV según la asignación en cada una de las cohortes, reportando sus intervalos de confianza al 95%.

2.6. ASPECTOS ÉTICOS

En esta tesis se cumplen las siguientes pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos elaboradas por la CIOMS junto a la OMS, cumpliendo los principios éticos de la medicina. ⁽²⁵⁾

Beneficencia ya que con los resultados que se obtendrán en el estudio se ayudará a prevenir la enfermedad cerebral vascular en futuras ocasiones, siendo un problema de salud frecuente (normas N° 1). No maleficencia, ya que no implicara acto médico que cause daño a los pacientes, debido a que se trabajara

con historias clínicas. Además, se solicitó autorización llevar a cabo la investigación a través de un permiso para revisar las historias clínicas de los pacientes que serán fuente de estudio y se respetará confidencialmente los datos que obtendremos (normas N° 4,10 y 12).

2.7. LIMITACIONES

Dentro de las limitaciones del estudio se puede encontrar sesgo de información debido al estudio retrospectivo e información filtrada en las historias clínicas. Respecto a la muestra, existió una discordancia entre los pacientes con los distintos tipos de terapia, sin embargo, se consiguió el número de pacientes requeridos.

Otra limitación fue el tiempo de estudio debido a que se necesita por lo menos un periodo de 3 años para evaluar la efectividad de los medicamentos en totalidad. Dentro de los resultados obtenidos no fue incluido en el análisis, el tiempo de rango terapéutico, que es importante estudiarla y deberá ser definida en futuros estudios

III.RESULTADOS

Tabla 1. Análisis de las características de los participantes estratificados por uso de Warfarina y Aspirina-Clopidogrel

Características	Cohorte			Valor P
	Aspirina-Clopidogrel (n = 70)	Warfarina (n = 70)	Total (n = 140)	
Edad				
< 65 años	20 (28.6)	16 (22.9)	36 (25.7)	0.22*
65 - 74 años	28 (40.0)	22 (31.4)	50 (35.7)	
≥ 75 años	22 (31.4)	32 (45.7)	54 (38.6)	
Sexo				
Masculino	38 (54.3)	42 (60.0)	80 (57.1)	0.50*
Femenino	32 (45.7)	28 (40.0)	60 (42.9)	
ACV previo				
No	65 (92.9)	65 (92.9)	130 (92.9)	1.00*
Si	5 (7.1)	5 (7.1)	10 (7.1)	
Diabetes Mellitus tipo 2				
No	44 (62.9)	15 (21.4)	59 (42.1)	0.001 *
Si	26 (37.1)	55 (78.6)	81 (57.9)	
Hipertensión Arterial				
No	11 (15.7)	7 (10.0)	18 (12.9)	0.31*
Si	59 (84.3)	63 (90.0)	122 (87.1)	
Insuficiencia Cardíaca Congestiva				
No	59 (84.3)	52 (74.3)	111 (79.3)	0.14*
Si	11 (15.7)	18 (25.7)	29 (20.7)	
Enfermedad Vascular				
No	61 (87.1)	49 (70.0)	110 (78.6)	0.01*
Si	9 (12.9)	21 (30.0)	30 (21.4)	
CHA₂DS₂ - VASc				
R. Bajo	1 (1.4)	0 (0)	1 (0.7)	0.03**
R. Moderado	12 (17.1)	3 (4.3)	15 (10.7)	
R. Alto	57 (81.4)	67 (95.7)	124 (88.6)	

Fuente: Elaboración propia; ficha de recolección de datos. *Prueba Chi cuadrado.

**Prueba exacta de Fisher. ACV, accidente cerebrovascular

De un total de 140 participantes, los pacientes mayores de 75 años constituyeron el 38.6%, seguido de los pacientes entre 65 y 74 años con un 35.7%, siendo que no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la cohorte expuesta a Warfarina y Aspirina-Clopidogrel respecto a la frecuencia de los rangos de edad ($p = 0.22$). El sexo más frecuente fue el masculino con 57.1%, siendo que la diferencia de frecuencia de esta variable en cada una de las cohortes no se halló estadísticamente significativa ($p = 0.50$). (Tabla 1)

Respecto a los antecedentes personales, se halló con mayor frecuencia la Hipertensión Arterial (87.1%), seguido de la Diabetes Mellitus tipo 2 (57.9%), Enfermedad vascular (21.4%), Insuficiencia cardiaca congestiva (20.7%), siendo el de menor frecuencia el Accidente cerebrovascular previo (7.1%). Según la cohorte, la Enfermedad vascular (30%, $p = 0.01$) y la Diabetes Mellitus tipo 2 (78.6%, $p = 0.001$) fueron significativamente más frecuentes en aquellos expuestos a Warfarina. Por su parte, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas de frecuencia según la Hipertensión Arterial ($p = 0.31$), Insuficiencia Cardiaca Congestiva ($p = 0.14$) y Accidente Cerebrovascular previo ($p = 1.00$) en cada una de las cohortes. (Tabla 1)

Según la puntuación $CHA_2DS_2 - VASc$, un total de 88.6% de los pacientes fueron categorizados como riesgo alto, mientras que el 10.7% y 0.7% se categorizaron como riesgo moderado y bajo, respectivamente. La cohorte expuesta a Warfarina tuvo una mayor frecuencia de riesgo alto (95.7%), mientras que en la cohorte expuesta a Aspirina-Clopidogrel el riesgo moderado fue más frecuente (17.1), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.03$). (Tabla 1)

Tabla 2. Tiempo de Exposición y Tasa de incidencia (1000 personas-mes)

	Cohorte			Valor de p
	Aspirina-Clopidogrel (n = 70)	Warfarina (n = 70)	Total	
Tiempo de exposición				
Med – RIC	24 (18 – 37)	37 (26 – 37)	31 (21 – 37)	0.002*
< 12 meses	5 (7.1)	0 (0)	5 (3.6)	0.001**
12 - 24 meses	31 (44.3)	16 (22.9)	47 (33.6)	
≥ 25 meses	34 (48.6)	54 (77.1)	88 (62.8)	
Tasa de incidencia				
ECV (1000 personas-mes)	155	82	107	

Fuente: Elaboración propia; ficha de recolección de datos. * Prueba U-Mann Whitney. **Prueba exacta de Fisher. Med, mediana. RIC, rango intercuartílico

La mediana de tiempo de exposición en la muestra total fue de 31 meses (Rango Intercuartílico [RIC]: 21 – 37), siendo mayor este valor en la cohorte expuesta a Warfarina (Med: 37, RIC: 26 – 37) comparada con la cohorte expuesta a Aspirina-Clopidogrel (Med: 24, RIC: 18 – 37), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.002$). La categorización de esta variable obtuvo similares resultados, siendo la cohorte expuesta a Warfarina aquella con una frecuencia significativamente mayor de exposición a un tiempo superior o igual a 25 meses. ($p = 0.001$). (Tabla 2)

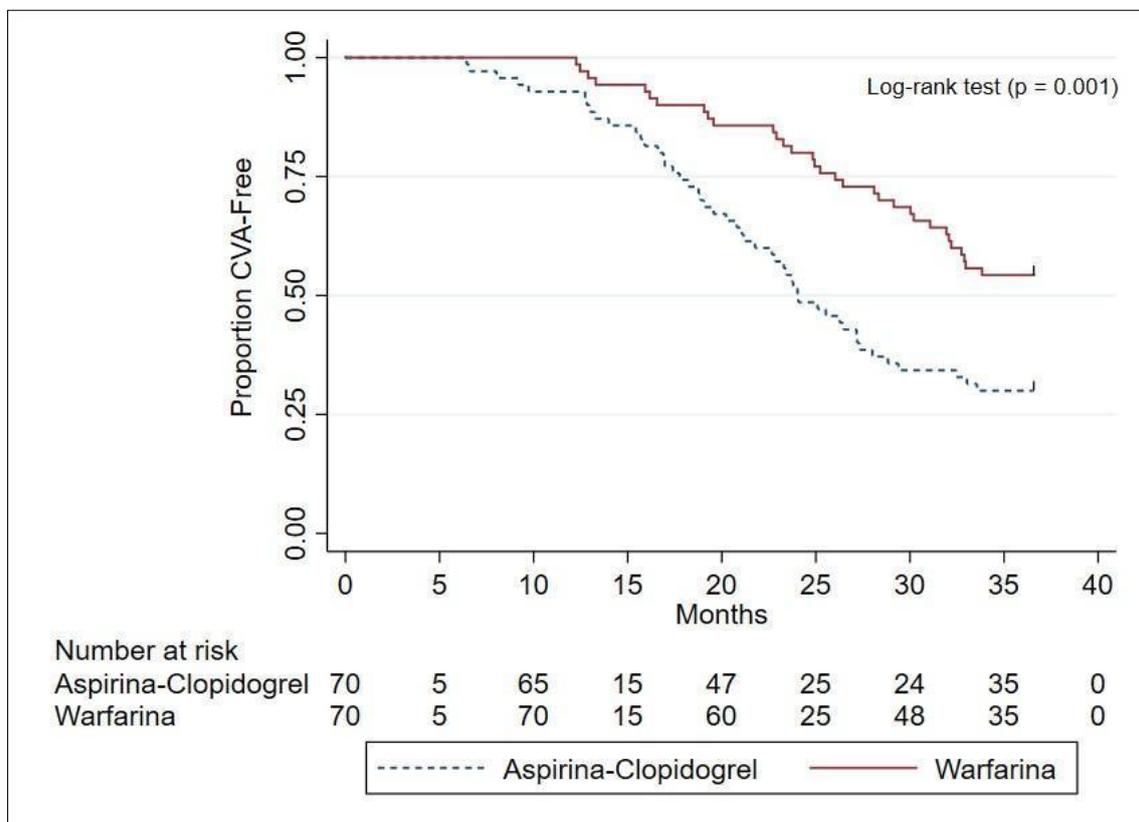
Se halló una tasa de incidencia de Evento Cerebrovascular en la muestra total de 107 casos por 1000 personas-mes, siendo la tasa de incidencia en la cohorte expuesta a Warfarina de 82 casos por 1000 personas-mes y en la cohorte expuesta a Aspirina-Clopidogrel de 155 casos por 1000 personas-mes. (Tabla 2)

En el análisis de la proporción de pacientes sin presentar el Evento Cerebrovascular durante el tiempo de seguimiento, esta fue mayor en la cohorte

expuesta a Warfarina, siendo la diferencia de las curvas de ambas cohortes estadísticamente significativa (Log-rank test, valor de $p = 0.001$). (Figura 1)

Así mismo, en el análisis crudo, se halló que el uso de Warfarina se asoció a un 55% menos de riesgo de presentar un EVC (HRc: 0.45, IC 95%: 0.29 – 0.72, valor de $p = 0.001$). Se halló que la variable edad entre 65 a 74 años (HRc: 5.68, IC 95%: 2.19 – 14.73, valor de $p < 0.001$) y ≥ 75 años (HRc: 13.8, IC 95%: 5.44 – 34.88, valor de $p < 0.001$), así como el antecedente de ACV previo (HRc: 2.97, IC 95%: 1.53 – 5.78, valor de $p = 0.001$), Enfermedad vascular (HRc: 1.71, IC 95%: 1.06 – 2.79, valor de $p = 0.03$) e Insuficiencia Cardíaca Congestiva (HRc: 3.05, IC 95%: 1.91 – 4.89, valor de $p < 0.001$) se asociaron un aumento del riesgo de presentar un EVC. (Tabla 3)

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para Enfermedad Cerebro Vascular



Fuente: Elaboración propia; ficha de recolección de datos. CVA, Enfermedad Cerebrovascular.

Tabla 3. Análisis de la efectividad de la Warfarina para prevenir la enfermedad cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular no valvular

	Harzard Ratio Crudo (IC 95%)	Valor P	Hazard Ratio Ajustado (IC 95%)	Valor P
Uso de Warfarina (Ref. Aspirina-Clopidogrel)	0.45 (0.29 – 0.72)	0.001	0.21 (0.12 – 0.37)	<0.001
Edad (Ref. < 65 años)				
65 - 74 años	5.68 (2.19 – 14.73)	<0.001	3.77 (1.41 – 10.08)	0.008
≥ 75 años	13.8 (5.44 – 34.88)	<0.001	9.22 (3.10 – 27.35)	<0.001
Sexo Femenino (Ref. Masculino)	1.25 (0.81 – 1.94)	0.31	0.90 (0.54 – 1.49)	0.68
ACV previo (Ref. No)	2.97 (1.53 – 5.78)	0.001	1.15 (0.54 – 2.45)	0.71
Enfermedad vascular (Ref. No)	1.71 (1.06 – 2.79)	0.03	0.85 (0.46 – 1.56)	0.60
Diabetes Mellitus tipo 2 (Ref. No)	1.36 (0.87 – 2.14)	0.18	1.39 (0.77 – 2.51)	0.28
Hipertensión Arterial (Ref. No)	1.65 (0.76 – 3.59)	0.20	0.86 (0.35 – 2.07)	0.73
ICC (Ref. No)	3.05 (1.91 – 4.89)	<0.001	1.34 (0.73 – 2.45)	0.33
CHA2DS2 – VASc (Ref. Bajo)				
R. Moderado	(No converge)		(No converge)	
R. Alto	(No converge)		(No converge)	

Fuente: Elaboración propia; ficha de recolección de datos. Ref., valor de referencia. ICC, insuficiencia cardíaca congestiva. CHA2DS2 – VASc, R, riesgo.

En el análisis multivariado ajustado por las variables incluidas en el estudio, el uso de Warfarina se asoció una disminución del riesgo del 79% de presentar un ECV con el uso de Aspirina-Clopidogrel, siendo este resultado

estadísticamente significativo (HRa: 0.21, IC95% 0.12 – 0.37, valor de $p < 0.001$). (Tabla 3)

IV. DISCUSIÓN

La fibrilación auricular es una patología de alta frecuencia en la actualidad, siendo más frecuente en pacientes mayores de 40 años, como se menciona en distintas bibliografías una de las complicaciones es el tromboembolismo que con mayor frecuencia se da a nivel cerebral, y es una de las más importantes debido a su valor significativo en la morbi-mortalidad en este tipo de pacientes, es por ello que en el manejo de la FA se prioriza la prevención de la ECV con diversos tratamiento antitrombótico.^(1,3)

En el presente estudio, se realizó una cohorte retrospectiva, donde se incluyeron a 140 pacientes del Hospital José Cayetano Heredia, con el objetivo comparar la efectividad de la Warfarina frente a la doble antiagregación plaquetaria, donde quedo demostrado que el uso de Warfarina se asoció una disminución del riesgo del 79% de presentar un ECV con el uso de Aspirina-Clopidogrel, siendo este resultado estadísticamente significativo (HRa: 0.21, IC95% 0.12 – 0.37, valor de $p < 0.001$), independientemente de la edad, sexo y comorbilidades asociadas, siendo la escala de CHA2DS2-VASc, predictor de riesgo de tromboembolia, útil para seleccionar el antitrombótico adecuado.

Existen diversos estudios donde se evidencia la eficacia de la Warfarina sobre la doble antiagregación plaquetaria para prevenir eventos cardioembólicos. En un ensayo clínico aleatorizado de Connolly S y colaboradores evaluaron la eficacia de Clopidogrel más Aspirina frente terapia de anticoagulación oral para prevenir eventos tromboembólicos, que incluyó 7455 pacientes, asignándose al azar 3371 para recibir terapia con Warfarina y 3335 para recibir Clopidogrel-Aspirina,

se reportó 165 eventos de ECV en pacientes en tratamiento de anticoagulación oral con riesgo anual de 3.93% y 234 en aquellos que recibieron Clopidogrel-Aspirina con riesgo anual de 5.60%, lo que demuestra que la terapia con Warfarina tuvo más eficacia en la prevención que los eventos vasculares (RR 1,50, IC 95%: 1,19-1,89)⁽²⁶⁾.

Tereshchenko y colaboradores realizó un meta-análisis en el 2016, donde se incluyó un total de 21 ECA donde se incluyó 96.017 pacientes; con mediana de edad de 72 años; 65 % varones; y una mediana de seguimiento de 1,7 años, se busca comparar la eficacia y seguridad de estos fármacos donde se encuentra que los que recibieron antiagregación plaquetaria tenían mayor riesgo de desarrollar un evento tromboembólico en comparación a los que recibieron Warfarina (OR: 1.76, IC 95%: 1.27 a 2.45).⁽²⁷⁾.

En otro ensayo clínico aleatorizado, Stuart J. y colaboradores incluyen 7.554 pacientes con fibrilación auricular quien el tratamiento con antagonistas de la vitamina K no era adecuado, incluyen pacientes con tratamiento con aspirina anterior por antecedente de enfermedad coronaria, los que no cumplen con un control estricto y periódico para la monitorización del INR y los que no desean evitar la vitamina K, en ese estudio se asignó aleatoriamente para recibir clopidogrel (75 mg) o placebo, una vez al día, además de aspirina. El periodo de seguimiento fue una mediana de 3,6 años, se evidenció reducción en la tasa de accidentes cerebrovasculares con clopidogrel la cual produjo un accidente cerebrovascular en 296 pacientes (2,4 % por año) y 408 pacientes que recibieron placebo (3,3 % por año) (RR, 0,72; IC 95 %, 0,62 a 0,83; P <0,001).⁽²⁴⁾ este último estudio menciona los motivos por el cual se sigue administrando la terapia

de antiagregación plaquetaria, ya que actualmente las guías de práctica clínica no recomiendan.

Lip LG y colaboradores realizaron revisiones sistemáticas de la literatura para identificar artículos relevantes publicados de la guía CHEST, donde se llega a un consenso que los pacientes con un único factor de riesgo de accidente cerebrovascular CHA₂DS₂-VASc no relacionado con el sexo y el alto riesgo de accidente cerebrovascular (CHA₂DS₂-VASc \geq 2 en hombres o \geq 3 en mujeres), se recomendó el uso de Warfarina en lugar de ningún tratamiento, aspirina o terapia combinada con aspirina y clopidogrel. ⁽²⁰⁾

La Warfarina es un derivado cumarínico, su mecanismo de acción es anticoagulante, actuando como antagonista de la vitamina K. A nivel del hígado inhibe la formación de los factores activos de la coagulación II, VII, IX y X que dependen de la vitamina K, es por ello que reduce el riesgo de tromboembolia. ^(28,29)

Como se evidencia en múltiples estudios mencionados y en el presente trabajo de investigación, la Warfarina tiene mayor efectividad que la doble antiagregación plaquetaria debido a que existe menor tasa de eventos tromboembólicos, por ello se deduce que es más factible como terapia inicial en pacientes con FA no valvular. Aunque el uso de antiagregantes plaquetarios también es factible, no se podría recomendar debido a que no posee la eficacia suficiente para prevenir eventos tromboembólicos.

V. CONCLUSIONES

- El uso de Warfarina se asoció a una reducción significativa del riesgo de presentar un Evento Cerebrovascular comparado con el uso de Aspirina-Clopidogrel en pacientes con fibrilación auricular.
- Se evidenció que la edad más frecuente fue mayor de 75 años con un 38,6% a comparación de 65 a 74 años con un 35.7%. A su vez el sexo más frecuente fue el masculino con un 57.1% donde no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de las cohortes ($p = 0.50$).
- Se halló una diferencia estadísticamente significativa en la puntuación de CHA2DS2-VASc y su categorización de riesgo alto entre las diferentes cohortes de Warfarina y Aspirina- Clopidogrel
- Los hallazgos revelan que el tiempo de exposición de seguimiento fue mayor en la cohorte de Warfarina en comparación a la cohorte de Aspirina-Clopidogrel, siendo esta diferencia estadísticamente significativa, haciendo hincapié que el 62% de la población tuvo un seguimiento de tiempo superior a 25 meses.
- La Warfarina se asoció una disminución del riesgo del 79% de presentar un ECV comparado al uso de Aspirina-Clopidogrel, siendo este resultado estadísticamente significativo, independientemente de las otras variables

VI. RECOMENDACIONES

- Se recomienda la ejecución de estudio de cohortes retrospectivos en unidades de pacientes con fibrilación auricular no valvular incluyendo una mayor muestra de pacientes, ampliando la investigación de Warfarina, como el tiempo en rango terapéutico, ya que el tratamiento con este fármaco disminuye significativamente el riesgo de presentar un Evento Cerebrovascular, evitando una mayor morbi-mortalidad en estos pacientes.
- Crear intervenciones, capacitaciones constantes, generar conciencia entre los profesionales y quienes tienen poder de decisión sobre la salud acerca del tratamiento de la Fibrilación auricular no valvular con el uso de Warfarina, para poder obtener una mejor prevención de ACV.
- Dar tratamiento antitrombótico adecuado, considerando que la Warfarina es mejor a los antiagregantes plaquetarios para prevenir eventos tromboembólicos

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hart RG, Bhatt DL, Hacke W, Fox KAA, Hankey GJ, Berger PB, et al. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Stroke in Patients with a History of Atrial Fibrillation: Subgroup Analysis of the CHARISMA Randomized Trial. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(4):344-7.
2. Bennaghmouch N, de Veer AJWM, Bode K, Mahmoodi BK, Dewilde WJM, Lip GYH, et al. Efficacy and Safety of the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Concomitant Aspirin Therapy: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Circulation.* 13 de marzo de 2018;137(11):1117-29.
3. Gullón A, Sánchez Fuentes D, López-de-Sá E, Martí-Almor J, Barón-Esquivias G, Jiménez López J, et al. Uso de anticoagulantes orales en situaciones clínicas complejas con fibrilación auricular. *Med Clínica.* junio de 2018;150:8-24.
4. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies JG, Molokhia M. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation.* 21 de julio de 2015;132(3):194-204.
5. Paciaroni M, Agnelli G. Should oral anticoagulants be restarted after warfarin-associated cerebral haemorrhage in patients with atrial fibrillation? *Thromb Haemost.* 2014;111(01):14-8.
6. Juan-Ortega J, Aguado-Furió M, Denia-Tomás A, Abu-Omar-Peris L, Esteve-Ardid A, Pastor-Barberá A. ¿Están correctamente anticoagulados nuestros pacientes con fibrilación auricular no valvular? *Rev Colomb Cardiol.* septiembre de 2016;23(5):361-4.
7. Soto-Becerra R, Zafra-Tanaka JH, Goicochea-Lugo S, Alarcón-Ruiz CA, Pacheco-Barrios K, Taype-Rondan A, et al. Guía de práctica clínica para el

- manejo de pacientes con fibrilación auricular en el Seguro Social del Perú (EsSalud). *An Fac Med.* 30 de junio de 2019;80(2):250-63.
8. Anguita-Sánchez M, Marco-Vera P, Alonso-Moreno FJ, Arribas-Ynsaurriaga F, Gállego-Culleré J, Honorato-Pérez J, et al. Percepción de los médicos sobre los factores que influyen en la elección de un dicumarínico o de un nuevo anticoagulante oral en pacientes con fibrilación auricular no valvular. *Aten Primaria.* octubre de 2016;48(8):527-34.
 9. Pinto DA, Sánchez-Vallejo CA, López Pedraza A, Vergara EP, Sáenz ÓA, González F, et al. Descripción de los pacientes con fibrilación auricular no valvular que ingresan al servicio de urgencias. *Rev Colomb Cardiol.* julio de 2016;23(4):270-6.
 10. Barrios V, Escobar C, Calderón A, Rodríguez Roca GC, Llisterri JL, Polo García J. Uso del tratamiento antitrombótico según la escala CHA2DS2-VASc en los pacientes con fibrilación auricular en atención primaria. *Rev Esp Cardiol.* febrero de 2014;67(2):150-1.
 11. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation. *Chest.* febrero de 2012;141(2):e531S-e575S.
 12. Roel VC, Moukarzel JA, Zaidel EJ, Galli MA, Rosa WD, Leiva R, et al. Antithrombotic Strategies in Atrial Fibrillation. The XIX CONAREC Registry. *Rev Argent Cardiol.* 2015;83:7.
 13. Chao T-F, Liu C-J, Lin Y-J, Chang S-L, Lo L-W, Hu Y-F, et al. Oral Anticoagulation in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *Circulation.* 3 de julio de 2018;138(1):37-47.
 14. Yang F, Lei H, Jiang W, Jiang W, Han J, Zhao G. Initial 3-Weeks' Apixaban Versus Dual-Antiplatelet Therapy (Clopidogrel and Aspirin) Followed by Clopidogrel Alone in High-Risk Patients with Acute Non-Disabling Cerebrovascular Events (ADANCE): Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Clin Drug Investig.* noviembre de 2014;34(11):755-61.

15. Castro C, Bustos L, Ocampo R, Molina E, Cabrero P, Vergara R, et al. Efectividad y seguridad del tratamiento anticoagulante con acenocumarol en fibrilación auricular no valvular. *Rev Médica Chile*. octubre de 2017;145(10):1243-51.
16. Sjalander S, Sjalander A, Svensson PJ, Friberg L. Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *Europace*. 1 de mayo de 2014;16(5):631-8.
17. Shantsila E, Lip GY. Antiplatelet versus anticoagulation treatment for patients with heart failure in sinus rhythm. Cochrane Heart Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 15 de septiembre de 2016 [citado 7 de septiembre de 2021]; Disponible en: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003333.pub3>
18. Agewall S, Camm J, Barón Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. *Rev Esp Cardiol*. enero de 2017;70(1):50.e1-50.e84.
19. Sánchez Ruano F, Santonja Granados A, Llobell Bertomeu V, Sellés Benavent D, Romeu Sánchez M, Martínez Moreno FA. Tratamiento anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular no valvular en un centro de salud. Grado de control del INR e incidencia de episodios cardioembólicos. *Med Gen Fam*. abril de 2015;4(2):37-42.
20. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, Chiang C en, Fargo R, Freedman B, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation. *Chest*. noviembre de 2018;154(5):1121-201.
21. Sterne JA, Bodalia PN, Bryden PA, Davies PA, López-López JA, Okoli GN, et al. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. marzo de 2017;21(9):1-386.

22. Pujol Lereis VA, Caballero Murguía P. Efecto de clopidogrel añadido a aspirina en pacientes con fibrilación auricular. *Neurol Argent.* enero de 2010;2(1):63.
23. Wang Y, Pan Y, Zhao X, Li H, Wang D, Johnston SC, et al. Clopidogrel With Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack (CHANCE) Trial: One-Year Outcomes. *Circulation.* 7 de julio de 2015;132(1):40-6.
24. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 14 de mayo de 2009;360(20):2066-78.
25. World Health Organization, Council for International Organizations of Medical Sciences. International ethical guidelines for health-related research involving humans. Geneva: CIOMS; 2017.
26. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367:1903---1
27. Tereshchenko LG, Henrikson CA, Cigarroa J, Steinberg JS. Comparative Effectiveness of Interventions for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Network Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 20 de mayo de 2016;5(5):e003206.
28. Essa H, Hill AM, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Stroke. *Card Electrophysiol Clin.* marzo de 2021;13(1):243-55.
29. Falcone M, Martin Mateo M, Romero-Sandoval N. Tiempo en rango terapéutico e incidencia de complicaciones por warfarina en cohorte retrospectiva de 20 años. *Aten Primaria.* agosto de 2022, 54 (8): 102410

VIII. ANEXOS

ANEXO 1



UPAO | Facultad de Medicina Humana
DECANATO

Trujillo, **21 de abril del 2022**

RESOLUCION N° 0598-2022-FMEHU-UPAO

VISTO, el expediente organizado por Don (ña) **AYALA PÉREZ JEAN CARLOS** alumno (a) de la Escuela Profesional de Medicina Humana, solicitando **INSCRIPCIÓN** de proyecto de tesis Titulado **“USO DE WARFARINA FRENTE A COMBINACIÓN ASPIRINA-CLOPIDOGREL COMO PREVENCIÓN DE ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR”**, para obtener el **Título Profesional de Médico Cirujano**, y;

CONSIDERANDO:

Que, el (la) alumno (a) **AYALA PÉREZ JEAN CARLOS** ha culminado el total de asignaturas de los 12 ciclos académicos, y de conformidad con el referido proyecto revisado y evaluado por el Comité Técnico Permanente de Investigación de la Escuela Profesional de Medicina Humana, de conformidad con el Oficio N° **0309-2022-CI-FMEHU-UPAO**;

Que, de la Evaluación efectuada se desprende que el Proyecto referido reúne las condiciones y características técnicas de un trabajo de investigación de la especialidad;

Que, de conformidad a lo establecido en la sección III – del Título Profesional de Médico Cirujano y sus equivalentes, del Reglamento de Grados y Títulos Artículo del 26 al 29, el recurrente ha optado por la realización del **Proyecto de Tesis**;

Que, habiéndose cumplido con los procedimientos académicos y administrativos reglamentariamente establecidos, por lo que el Proyecto debe ser inscrito para ingresar a la fase de desarrollo;

Estando a las consideraciones expuestas y en uso a las atribuciones conferidas a este despacho;

SE RESUELVE:

Primero.- AUTORIZAR la inscripción del Proyecto de Tesis Titulado **“USO DE WARFARINA FRENTE A COMBINACIÓN ASPIRINA-CLOPIDOGREL COMO PREVENCIÓN DE ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR”**, presentado por el (la) alumno (a) **AYALA PÉREZ JEAN CARLOS** en el registro de Proyectos con el N° **4167** por reunir las características y requisitos reglamentarios declarándolo expedito para la realización del trabajo correspondiente.

Segundo.- REGISTRAR el presente Proyecto de Tesis con fecha **21.04.22** manteniendo la vigencia de registro hasta el **21.04.24**.

Tercero.- NOMBRAR como Asesor de la Tesis al profesor (a) **SOLANO ZAPATA FIORELA ELICENE**

Cuarto.- DERIVAR al Señor Director de la Escuela Profesional de Medicina Humana para que se sirva disponer lo que corresponda, de conformidad con la normas Institucionales establecidas, a fin que el alumno cumpla las acciones que le competen.

Quinto.- PONER en conocimiento de las unidades comprometidas en el cumplimiento de lo dispuesto en la presente resolución.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE.

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTEOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
DE TRUJILLO - PERU
JUAN DIAZ PLASENCIA
Decano (e)

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTEOR ORREGO
SECRETARÍA DE FACULTAD
DRA. ELENA ADELA CACERES ANDONAIRE
Secretaria de Facultad

c.c. Facultad de Medicina Humana
Escuela de Medicina Humana
Asesor(a)
Inscripción
Expediente
Archivo



UPAO

Facultad de Medicina Humana
DECANATO

Trujillo, 26 de marzo del 2024

RESOLUCIÓN N° 1054-2024-FMEHU-UPAO

VISTOS, y;

CONSIDERANDO:

Que, por Resolución N° 0598-2022-FMEHU-UPAO se autorizó la inscripción del Proyecto de tesis intitulado **“USO DE WARFARINA FRENTE A COMBINACIÓN ASPIRINA-CLOPIDOGREL COMO PREVENCIÓN DE ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR”**, presentado por el (la) alumno (a) **AYALA PÉREZ JEAN CARLOS**, registrándolo en el Registro de Proyectos con el número **N°4167** (cuatro mil ciento sesenta y siete) nombrando como asesor (a) al Docente **SOLANO ZAPATA FIORELA ELICENE**

Que, mediante documento de fecha 26 de marzo del 2024, el (la) referido (a) alumno (a) solicitó la autorización para el cambio de asesor ya que la Docente **SOLANO ZAPATA** ya no podrá seguir asesorándola, proponiendo como nuevo asesor al **Docente VICTOR SERNA ALARCON**.

Estando a las consideraciones expuestas y en uso a las atribuciones conferidas a este Despacho;

SE RESUELVE:

Primero.- DISPONER la rectificación de la Resolución N° 0598-2022-FMEHU-UPAO en lo referente al cambio de asesor nombrando como nuevo asesor de la tesis al **Docente VICTOR SERNA ALARCON**, quedando subsistente todo lo demás.

Segundo.- PONER en conocimiento de las unidades comprometidas en el cumplimiento de la presente resolución.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE.



Dr. Juan Alberto Díaz Plasencia
Decano



Dra. Elena Adela Cáceres Andonaire
Secretaria Académica

c.c. **STANMAGO**
Archivo

ANEXO 2

lang



"Año del Bicentenario, de la consolidación de nuestra Independencia y de la Conmemoración de las Heroicas Batallas de Junín y Ayacucho"

MEMORANDO N° 46 -UCID- GR -ESSALUD-2024

PARA: DR. ARNALDO LACHIRA ALBAN
Director de Hospital III José Cayetano Heredia
Red Asistencial Piura - EsSalud

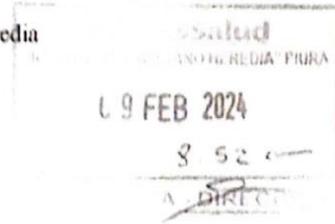
ATENCION: DRA. SARA GOMEZ PALACIOS
Jefa del Servicio Admisión
DRA. HERMINIA ANTON CHUNGA
Jefa de la Unidad de Epidemiología

DE: DR. EGLA BETTY SALAZAR ARIAS
Jefe Unidad de Capacitación, Investigación y Docencia
Red Asistencial Piura
EsSalud

ASUNTO: Facilidades para ejecución de Proyecto de Investigación

REFERENCIA: NOTA N° 13 -CI RAPI- ESSALUD-2024

FECHA: Piura, 08 de febrero del 2024



Es grato dirigirme a usted, para saludarlo cordialmente y a la vez solicito tenga a bien coordinar con quien corresponda se le brinde las facilidades para la ejecución de Proyecto de Investigación titulado "USO DE WARFARINA FRENTE A COMBINACION ASPIRINA-CLOPIDOGREL COMO PREVENCION DE ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN PACIENTES CON FIBRILACION AURICULAR", teniendo como autor al tesista JEAN CARLOS AYALA PEREZ, cabe mencionar que dicho proyecto de Investigación cuenta con la aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigación.

Sin otro particular, me despido de usted cordialmente y es propicia la ocasión para expresarle los sentimientos de mi especial consideración.

Atentamente

Dra. Eglá Betty Salazar Arias
Jefa de la Unidad de Capacitación, Investigación y Docencia
Red Asistencial de Piura

EsSalud
EBSA/ebsa
CC. Archivo
NIT: 1286 - 2024 -985

ANEXO 3

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS: N° _____

N° HISTORIA CLINICA: _____ EDAD: _____ SEXO: _____

1. ANTECEDENTES:

DM: SI () NO () HTA: SI () NO ()

Sangrado previo: SI () NO ()

ECV o TIA: SI () NO ()

Tipo de ECV: Isquémico () (tipo: _____) Hemorrágico ()

Otras enfermedades:

Ecocardiograma: FE: _____ ¿Tiene valvulopatía? Sí () ¿Cuál?

_____ No ()

¿Recibe tratamiento anticoagulante / antiagregante? Si la respuesta es Sí,

Especifique: _____

2. DIAGNÓSTICO ELECTROCARDIOGRÁFICO:

Fecha de diagnóstico:

3. RIESGO CARDIOEMBÓLICO (CHA2DS2-VASc):

Riesgo alto ≥ 2 _____ Riesgo Moderado=1 _____ Riesgo bajo=0 _____

4. TRATAMIENTO ANTITROMBOTICO:

Warfarina: SI () NO ()

Terapia dual (Aspirina-Clopidogrel): SI () NO () Fecha de inicio:

Otros tratamientos: _____

5. PRESENCIA DE EVENTO CEREBROVASCULAR:

ECV: 0 eventos () 1 evento() 2 o más eventos ()

Fecha que presento ECV: