

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



**Proyecto de Investigación para obtener el Título de Especialista en
Cardiología**

Modalidad: Residentado Médico

TITULO:

**“ENFERMEDAD RENAL CRONICA COMO FACTOR DE MORTALIDAD EN
PACIENTES CON FIBRILACION AURICULAR ANTICOAGULADOS”**

AUTOR:

MC. Eduardo Jesús Simón Lozada

ASESOR:

Dr. Jorge Luis Jara Valderrama

2019

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

I. GENERALIDADES:

1. **TITULO:** “Enfermedad Renal Crónica como factor de mortalidad en pacientes con fibrilación auricular anticoagulados”.

2. **PERSONAL INVESTIGADOR:**

AUTOR:

Eduardo Jesús Simón Lozada

Residente de 3° año - Especialidad de Cardiología del Programa de Segunda Especialización de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego.

ASESOR:

Dr. Jorge Luis Jara Valderrama

Médico Cardiólogo Asistente del HVLE.

Docente de la Facultad de Medicina de la UPAO.

3. **TIPO DE INVESTIGACIÓN:**

Estudio analítico, observacional, retrospectivo, de cohortes históricos.

4. **REGIMEN DE INVESTIGACIÓN:**

Libre

5. **DEPARTAMENTO Y SECCION A LA QUE PERTENECE EL PROYECTO:**

Facultad de Medicina Humana – Escuela Profesional de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego.

6. **INSTITUCIÓN DONDE SE EJECUTARÁ EL PROYECTO:**

Departamento de Medicina del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray

7. **DURACIÓN:**

6 MESES

8. **FECHA PROBABLE DE INICIO Y TERMINACION:**

Inicio: 01 Julio del 2019

Terminación: 30 de Noviembre del 2019

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN:

RESUMEN:

El presente estudio analítico, de cohorte retrospectiva tiene como objetivo evaluar a la enfermedad renal crónica (ERC) como factor de mortalidad en pacientes con fibrilación auricular (FA) anticoagulados. Se evaluarán las historias clínicas de pacientes que ingresen al estudio, atendidos desde el 2014 hasta 2018, y se dividirán aleatoriamente a los pacientes en dos grupos, uno de los cuales estarán los pacientes con ERC y el otro grupo estarán los pacientes sin ERC. Las variables a medir serán las tasas mortalidad y también se medirán las tasas de EVC isquémico, EVC hemorrágico. Los datos se procesarán en el paquete estadístico SPSS versión 25 y se aplicará el test Chi cuadrado con una significancia del 5% ($p < 0.05$).

1. Planteamiento.

La fibrilación auricular (FA) es una enfermedad cardíaca de gran importancia, siendo la arritmia cardíaca más común sostenida en la práctica clínica y los pacientes que la padecen están en alto riesgo presentar complicaciones graves e incapacitantes, e incluso la muerte¹.

La FA es considerado un problema de salud global con evidencia en el incremento en su prevalencia e incidencia a nivel mundial^{2,3,4}. Diversos estudios europeos como el Rotterdam, Cardiotens, Regicor han encontrado tasas elevadas, al igual que estudios norteamericanos como el Framingham y el Atria. Una revisión sistemática de la población mundial estimó que el número de personas con FA en el año 2010 fue 33.5 millones⁴. En el Perú es hay pocos datos sobre la información respecto a la prevalencia de la FA; en el 2007 Reyes et al encontraron una prevalencia de 13.2% de la población peruana con una edad promedio de 80 años⁵.

La principal complicación de la FA que puede causar la muerte o la incapacidad son las enfermedades cerebro-vasculares (ECV). El estudio Framingham Heart demuestra que la ECV atribuible a FA aumenta de 1.5% a 23.5% según aumenta la edad². Para evitar dichas complicaciones neurológicas se utiliza el CHA₂DS₂VASc Score que guía al tratamiento profiláctico con anticoagulación⁶ y resulta eficaz para

prevenir el ECV, disminuyendo el riesgo en 62%^{7,8,9}; sin embargo, a pesar del claro beneficio neto en prevenir el EVC, los eventos de sangrado pueden ser devastadores¹⁰.

Existe un subgrupo de pacientes que además de padecer FA, también presentan Enfermedad Renal Crónica (ERC). En estos pacientes existe un mayor riesgo de EVC y además mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas e incluso la muerte^{11,12}; por lo tanto se debe considerar cuidadosamente los riesgos en relación a la función renal cuando se evalúa la anticoagulación en pacientes con ERC y FA^{13,14}.

En el departamento de Medicina del HVLE, no tenemos reporte de los pacientes con ERC que presentan FA, a quienes se les anticoagula y finalmente cuál fue el desenlace de dicho tratamiento; por ello consideramos importante realizar el presente estudio, que nos orientará en la realización de protocolo de manejo de FA en pacientes especiales.

1.1. Problema.

¿Es la enfermedad renal crónica factor de mortalidad en pacientes con fibrilación auricular anticoagulados?

2. Antecedentes del Problema.

La anticoagulación se emplea con relativa seguridad en pacientes fibriladores con ERC. El estudio SPAF III, incluyó a 516 participantes con ERC, y evaluó la probabilidad si la ERC contribuye de forma independiente el riesgo de EVC; encontrándose que a pesar que la anticoagulación obtuvo buenos resultados y redujo la tasa de EVC en un 76% (95% IC; $P < 0,001$), también se encontró que los pacientes con ERC tuvieron el doble de tasa de eventos primarios en comparación a aquellos sin ERC (cociente de riesgo 2.0, IC 95%)¹⁵.

Winkelmayer WC, et al (EEUU, 2011); evaluaron la efectividad y seguridad de la anticoagulación en pacientes fibriladores con ERC y en hemodiálisis, en un estudio de cohortes con 2313 pacientes, de los cuales 486 (20%) tiene ERC en etapa terminal; en ellos se encuentra un resultado similar entre los anticoagulados y no anticoagulados con el riesgo de EVC isquémico (HR: 0,92; IC del 95 %, 0,61 a

1,37) y el doble de riesgo de EVC hemorrágico (HR = 2,38; IC del 95%, 1,15 a 4,96) en los anticoagulados¹⁶.

Friberg et al (Suecia, 2014) realizaron un estudio retrospectivo, no aleatorio, de un registro de salud sueco, donde incluyeron a 307351 pacientes con FA, de los cuales 4.4% presentan ERC; y encontraron que el EVC isquémico se produjo con más frecuencia en pacientes con ERC (3.9%) frente a pacientes sin ERC (2.9%) (95% de IC); y además encontraron que la ERC es un factor independiente para presentar EVC hemorrágico (sangrado intracraneal) (HR ajustada de 1.27) y concluyen afirmando que los pacientes con ERC se beneficiaron del tratamiento anticoagulante a pesar de su alto riesgo de sangrado¹⁷.

Banerjee A, et al (EEUU, 2014); estudiaron a 5912 paciente fibriladores y encontraron que las tasas de mortalidad fueron de 13,4 y 9,4 por 1000 personas/año y de hemorragias graves de 6,2 y 9,0 por 1000 personas/año, en pacientes no anticoagulados vs los anticoagulados; y que las tasas aumentaron con la disminución de la filtración glomerular. Los pacientes con ERC y no ERC presentaron tasas de EVC isquémico de 5.8% y 5.1% respectivamente, tasas de sangrado mayor EVC hemorrágico de 9.4% y 3.9% respectivamente, y tasas de mortalidad de 18.9% y 9.6% respectivamente¹⁸.

Bonde et al (Dinamarca, 2014) en un estudio observacional de cohorte evaluaron a 154,259 pacientes con FA, de los cuales el 7.2% tenían ERC no terminal y 1.1% tenían ERC con terapia de reemplazo renal. Encontró que los pacientes con ERC en etapa terminal se asocian independientemente con mayor riesgo de EVC (1.6 a 5.5 veces), pero el tratamiento anticoagulante se asoció con menor riesgo de EVC isquémico mortal / EVC hemorrágico mortal (HR: 0.71, IC 95%) y riesgo menor de mortalidad cardiovascular (HR: 0,80; IC del 95%)¹⁹.

Providencia R, et al (EEUU, 2014); realizaron un metanálisis de 19 estudios a nivel mundial. Entre los pacientes con FA, la ERC resultó en riesgo aumentado de EVC isquémico (cociente de riesgo [HR] 1.46, IC del 95% [IC] 1,20 - 1,76, p = 0,0001), particularmente en el caso de la ERC en etapa terminal (HR 1,83, IC del 95% 1,56 a 2,14, p <0,00001), pero la anticoagulación disminuyó la incidencia de EVC isquémicos en pacientes con EVC no terminal (HR 0,39; IC del 95%: 0,18 a 0,86, p

0,00001) y concluyeron que la ERC en pacientes con FA aumenta el riesgo de EVC de casi el 50%²⁰.

Jun M, et al (EEUU, 2015) en un estudio retrospectivo en 12,403 pacientes mayores de 66 años de edad, de los cuales 45% tenían ERC, la reducción de la función renal presentó un riesgo aumentado de hemorragia grave, que aumenta especialmente al inicio del tratamiento. Durante los primeros 30 días de tratamiento anticoagulante, las tasas de hemorragia mayor (sangrado gastrointestinal) fueron mayores a menor índice de filtración glomerular. Las tasas de EVC hemorrágico fueron de 63,4 (IC 95%: 24,9 a 161,6) en pacientes con ERC estadio terminal, en comparación con 6,1 (IC 95%: 1,9 a 19,4) en los que no tenían ERC²¹.

Dahal K, et al (EEUU, 2016); realizaron un metanálisis de trece publicaciones de 11 cohortes (seis retrospectivas y cinco prospectivas) que incluían más de 48500 pacientes en total con más de 11600 pacientes fibriladores anticoagulados. En estos pacientes con ERC, la anticoagulación dio lugar a un menor riesgo de EVC isquémico (HR: 0,70; IC del 95%,) y mortalidad (HR, 0,65; 95% IC, 0,59-0,72; P <.00001), pero no tuvo efecto en EVC hemorrágico (HR, 1,15; IC 95%, 0,88-1,49; P = .31) vs la no anticoagulación²².

Vañó J, et al (España, 2018); realizaron un estudio retrospectivo durante 2010 y 2015. Evaluaron a 2133 pacientes atendidos en urgencias por FA con un seguimiento de 1 año y encontró que los pacientes con ERC presentaron mayor mortalidad (65,4% frente a 37,4%, p < 0,001), más eventos hemorrágicos (20,8 frente a 13,1%, p < 0,01) y más hospitalizaciones (46,3 frente a 29,3%, p < 0,001) respecto al grupo sin ERC. El análisis multivariado comprobó que la ERC es un factor independiente de mortalidad (HR: 1,501; IC95% 1,247-1,806; p < 0,001) en estos pacientes²³.

3. Justificación del Proyecto:

La FA es una causa frecuente de atención en urgencias en nuestros hospitales; siendo además una enfermedad que más contribuye a la morbi-mortalidad hospitalaria. Es así que requiere una valoración pronóstica temprana para conseguir una terapia adecuada y vigilancia oportuna para reducir los desenlaces inesperados. En este subgrupo de pacientes que también presentan ERC se debe prestar especial

cuidado por el aumento en el riesgo de complicaciones entre las que incluyen la muerte y por lo tanto brindar el tratamiento adecuado. En este sentido los pacientes fibriladores podrían mejorar su calidad de vida y mejorar su control de su enfermedad, si además se realiza un adecuado tratamiento de su función renal, ello sería de gran beneficio a nivel personal, social y económico, toda vez que el control renal en el paciente con FA sea una estrategia viable.

4. Objetivos:

4.1. Generales.

Comparar la mortalidad entre los pacientes fibriladores anticoagulados con enfermedad renal crónica.

4.2. Específicos.

- Determinar la mortalidad entre los pacientes fibriladores anticoagulados con enfermedad renal crónica.
- Determinar la mortalidad entre los pacientes fibriladores anticoagulados sin enfermedad renal crónica.
- Determinar la incidencia de EVC isquémico y hemorrágico en pacientes fibriladores anticoagulados con enfermedad renal crónica.
- Determinar la incidencia de EVC isquémico y hemorrágico en pacientes con fibrilación auricular anticoagulados sin enfermedad renal crónica.

5. Marco Teórico.

La fibrilación auricular (FA) es una taquiarritmia supraventricular con activación auricular descoordinada y en consecuencia contracción auricular inefectiva. La FA es la más común arritmia cardíaca en la práctica clínica. Los pacientes fibriladores están en riesgo incrementado de hospitalización, falla cardíaca, enfermedad cerebrovascular (ECV) e incluso la muerte¹.

La FA se considera actualmente un problema de salud global con evidencia que sugiere un incremento en la prevalencia e incidencia a nivel mundial, ya demostrado en diversos estudios europeos como el Rotterdam, Cardiotens, Regicor en donde se han encontrado tasas elevadas, al igual que estudios norteamericanos como el Framingham y el Atria^{2,3,4}.

Se sabe que la principal complicación de la FA son las ECVs, que aumentan cuando se asocian a otros factores entre ellos la edad u otras enfermedades. Llegando de 1.5% a 23.5% entre pacientes de mayor edad².

Por otro lado, existe la enfermedad renal crónica, que es considerada un trastorno complejo caracterizado por una disfunción crónica de los riñones, en la que la filtración de creatinina es menor a 60 ml/min/1.73m². Es de etiología múltiple, principalmente en nuestro medio la HTA y la DM o asociado a insuficiencia cardiaca como en el síndrome cardiorenal y que en muchas ocasiones no es muy tomado en cuenta, pasa desapercibido o los cardiólogos subestiman su relevancia¹⁴.

En los pacientes con ERC y FA existe un mayor riesgo de EVC y además mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas e incluso la muerte^{11,12} ya que la FA con frecuencia complica la ERC y ésta a su vez contribuya a empeorar la FA, a través de factores hemodinámicos (aumento de la presión y estrés mecánico auricular), el estímulo hormonal (alteración del SRAA) y además los factores inflamatorios. La angiotensina II puede aumentar la presión auricular, promover la fibrosis auricular y modular los canales iónicos, todos los cuales están involucrados en la remodelación estructural y eléctrica de las aurículas. Por tanto, es así que se considera que la remodelación auricular causada por la ERC puede contribuir a aumentar la incidencia de FA en pacientes con ERC que en aquellos sin esta enfermedad¹³.

6. Hipótesis.

La enfermedad renal crónica es factor de mortalidad en pacientes con fibrilación auricular anticoagulados.

7. Metodología.

7.1. Población, muestra y muestreo:

Población: Corresponde a pacientes con diagnóstico confirmado de FA mediante electrocardiograma, atendidos en el HVLE desde el 01 enero del 2014 – 30 diciembre del 2018.

La población se divide en:

Expuestos: Pacientes con enfermedad renal crónica.

No expuestos: Pacientes sin enfermedad renal crónica.

Criterios de Selección:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de FA no valvular.
- Pacientes con edad ≥ 40 años, de ambos sexos.
- Historia clínica con datos completos.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que fallecieron por causa no cardíaca o renal antes del año.
- Pacientes que suspenden voluntariamente el tratamiento de anticoagulación.

Muestra.**Unidad de Análisis:**

Todo los pacientes hospitalizados en el Servicio de Cardiología del HVLE desde el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2018.

Unidad de Muestreo:

La historia clínica de los pacientes hospitalizados en Cardiología del HVLE desde el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2018 y que cumplan los criterios.

Tamaño de la Muestra:

Para la encontrar el tamaño de la muestra se utilizó la formula para comparación de proporciones:

$$n = \frac{\left[z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{(c+1)p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{cp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{c(p_2 - p_1)^2}$$

Además:

$$p = \frac{p_1 + c * p_2}{c + 1}$$

Dónde:

n = Número de pacientes

$Z_{1-\alpha/2} = 1.96$ Valor normal con 5% de error tipo I

$Z_{1-\beta} = 0.842$ valor normal con 20% de error tipo II

$p_1 = 0.189$ Mortalidad en los expuestos¹⁸

$p_2 = 0.096$ Mortalidad en los no expuestos¹⁸

$c = 2$ Número de expuestos/no expuestos

Reemplazando:

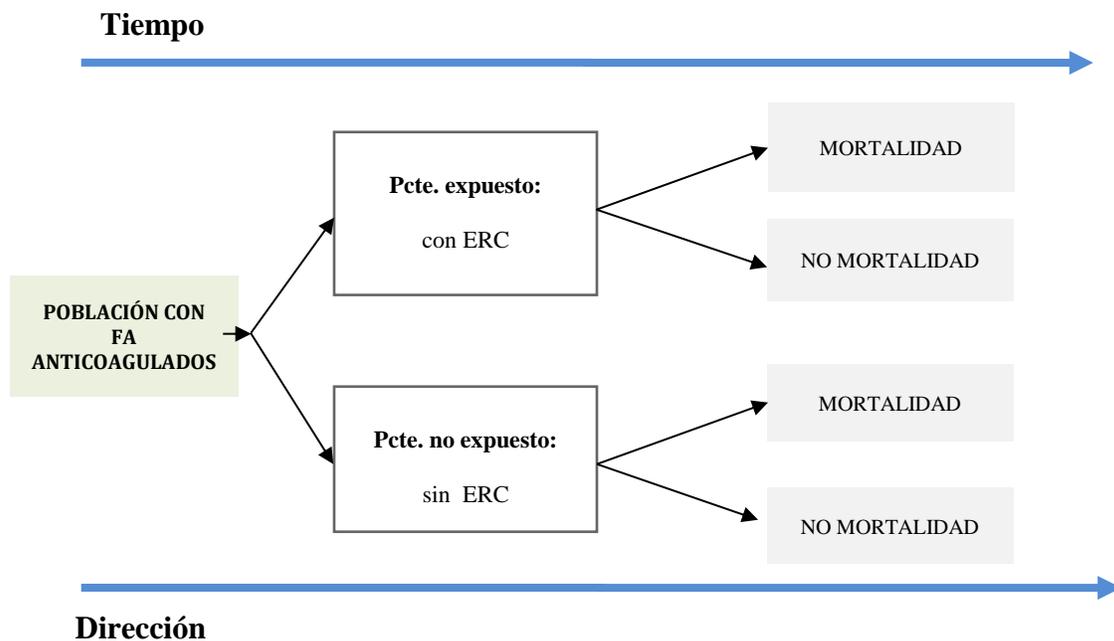
$$n = \frac{\left[1.96\sqrt{(2+1) * 0.127 * 0.873} + 0.842\sqrt{2 * 0.189 * 0.811 + 0.096 * 0.904} \right]^2}{2(0.096 - 0.189)^2}$$

$$p = \frac{0.189 + 0.192}{3} = 0.127$$

$n = 97$ pacientes por grupo

7.2. Diseño:

Estudio analítico, de cohorte retrospectiva.



7.3. Descripción de variables:

VARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICADORES	INDICES
DEPENDIENTE: Muerte por FA	Cualitativa	Nominal	Certificado de defunción	Si – No
INDEPENDIENTE: Enfermedad Renal Crónica	Cualitativa	Nominal	Índice de filtración glomerular	Si – No

Definiciones operacionales:

Fibrilación Auricular: arritmia cardíaca caracterizada por latidos auriculares desorganizados, con respuesta ventricular irregular.

Enfermedad Renal Crónica: disfunción del riñón, caracterizado por disminución de la filtración glomerular (menor de 60 ml/min/1.73m², en un periodo mayor de 3 meses.

Muerte: Detención de la función cardíaca y respiratoria. Desde el punto de vista clínico, es la interrupción de las funciones orgánicas de cualquier ser vivo.

7.4. Proceso de captación de información:

Entrarán al estudio los pacientes atendidos en el HVLE durante el periodo 01 enero del 2014 – 30 Diciembre 2018 que cumplan los siguientes criterios de inclusión correspondientes. Se acudirá a la oficina de informática donde se registrarán las historias clínicas y luego se identificarán dichas historias en el archivo desde donde se procederá a:

1. Seleccionar a los pacientes según la filtración de creatinina en el grupo de estudio, a través de la técnica de muestreo aleatorio simple para cada grupo.
2. Recoger los datos correspondientes a los eventos en estudio, las cuales se llenarán en la hoja de datos (Ver anexo 1).
3. Se llenará la hoja de datos hasta completar el tamaño muestral.
4. Se recogerá la información de las hojas de datos y se elaborará la base de datos respectiva para el análisis correspondiente.

7.5. Análisis e interpretación:

El registro estará consignado en las hojas de datos y serán procesado utilizando el paquete estadístico SPSS 25 y luego será presentado en cuadros de entrada.

Estadística descriptiva:

Se obtendrán datos de distribución de frecuencias esto para las variables cualitativas enfermedad renal crónica y mortalidad.

Estadística analítica:

Se aplicara el test de Chi cuadrado para encontrar la relación entre las variables cualitativas enfermedad renal crónica y mortalidad; las asociaciones serán consideradas significativas, si el margen de error es menor al 5% ($p < 0.05$).

7.6. Aspectos éticos:

La presente investigación tendrá la autorización del comité de Investigación y Ética del HVLE y de la UPAO. Considerando que es un estudio analítico, de cohorte retrospectiva en donde solo se recogerán datos de las historias clínicas de los pacientes; y además se tomará en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15, 22 y 23)²⁴ y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA)²⁵.

8. Referencias bibliográficas:

1. Patel NJ, Deshmukh A, Pant S, et al. Contemporary trends of hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 2000 through 2010: implications for healthcare planning. *Circulation* 2014; 129:2371.
2. Lip GY, Brechin CM, Lane DA. The global burden of atrial fibrillation and stroke: a systematic review of the epidemiology of atrial fibrillation in regions outside North America and Europe. *Chest* 2012; 142:1489.
3. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol* 2013; 167:1807.
4. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014; 129:837.
5. Reyes A M, Reyes V A, Vives R G, Salazar C P. Prevalencia de Fibrilación Auricular en pacientes hospitalizados por enfermedad cerebrovascular en dos hospitales del Ministerio de Salud. *Revista Peruana de Cardiología*. 2007: pp 121- 127.
6. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e1–e76.
7. Hart RG , Pearce LA , Aguilar MI . Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation . *Ann Intern Med* . 2007 ; 146 (12): 857 - 867.
8. Banerjee A , Marín F , Lip GY . A new landscape for stroke prevention in atrial fi brillation: focus on new anticoagulants, antiarrhythmic drugs, and devices . *Stroke* . 2011 ; 42 (11): 3316 - 3322 .

9. Singer DE , Chang Y , Fang MC , et al . The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation . *Ann Intern Med* . 2009 ; 151 (5): 297 – 305.
10. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012;33:1500–1510.
11. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Kober L, Lane DA, Lindhardsen J, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367:625–35.
12. Albersen IE, Rasmussen LH, Overvad TF, Graungaard T, Larsen TB, Lip GY. Risk of stroke or systemic embolism in atrial fibrillation patients treated with warfarin: A systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44:1329–36.
13. Kiuchi MG. Fibrilación auricular y enfermedad renal crónica: una mala combinación. *Kidney Res Clin Pract* . 2018; 37 (2): 103-105.
14. Julio Núñez, Gema Miñana, Enrique Santas, Vicente Bertomeu-González. Síndrome cardiorrenal en la insuficiencia cardiaca aguda: revisando paradigmas. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:426-35.
15. Hart RG, Pearce LA, Asinger RW, Herzog CA. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6: 2599–604.
16. Winkelmayer WC, Liu J, Setoguchi S, et al. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2662-8.
17. Friberg L, Benson L, Lip GY. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J*. 2014;36:297–306.
18. Banerjee A, Fauchier L, Vourc'h P, et al. : the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest* 288 2014; 145:1370-1382.
19. Bonde AN, Lip GYH, Kamper A-L, et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney

- disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2471-82.
20. Providencia R, Marijon E, Boveda S, et al. Meta-analysis of the influence of chronic kidney disease on the risk of thromboembolism among patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 303 2014; 114:646-653.
 21. Jun M, James MT, Manns BJ, Quinn RR, Ravani P, Tonelli M, Perkovic V, Winkelmayr WC, Ma Z, Hemmelgarn BR. The association between kidney function and major bleeding in older adults with atrial fibrillation starting warfarin treatment: population based observational study. *BMJ*. 2015; 350:h246.
 22. Dahal, K., Kunwar, S., Rijal, J., Schulman, P., y Lee, J. (2016). Accidentes cerebrovasculares, hemorragias graves y resultados de mortalidad en usuarios de warfarina con fibrilación auricular y enfermedad renal crónica. *Cofre*, 149 (4), 951–959.
 23. Vañó J, Quesada A, Gomis D, et al. Influencia de la enfermedad renal crónica en la evolución de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol*. 2018; 71(Supl 1): 714.
 24. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2011.
 25. Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú :20 de julio de 2011.

9. Cronograma de proyecto:

N	Actividades	Personas responsables	Tiempo												
			Año 2019												
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
1	Planificación y elaboración	Investigador Asesor	X	X	X										
2	Presentación y aprobación	Investigador Asesor				X	X	X							
3	Recolección de Datos	Investigador Asesor								X	X				
4	Procesamiento y análisis	Investigador Estadístico										X	X		
5	Elaboración del Informe Final	Investigador												X	X

10. Presupuesto y financiamiento:

Naturaleza del Gasto	Descripción	Cantidad	Precio Unitario	Precio Total
Bienes				Nuevos Soles
1.4.4.002	Papel Bond A4	01 millar	0.01	100.00
1.4.4.002	Lapiceros	5	2.00	10.00
1.4.4.002	Resaltadores	03	10.00	30.00
1.4.4.002	Correctores	03	7.00	21.00
1.4.4.002	CD	10	3.00	30.00
1.4.4.002	Archivadores	10	3.00	30.00
1.4.4.002	Perforador	1	4.00	4.00
1.4.4.002	Grapas	1 paquete	5.00	5.00
Servicios				
1.5.6.030	INTERNET	100	2.00	200.00
1.5.3.003	Movilidad	200	1.00	200.00
1.5.6.014	Empastados	10	12	120.00
1.5.6.004	Fotocopias	300	0.10	30.00
1.5.6.023	Asesoría por Estadístico	2	250	500.00
			TOTAL	1230.00

El presente estudio será financiado por el autor en su totalidad.

ANEXO N° 01

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

“Enfermedad Renal Crónica como factor de riesgo para mortalidad en pacientes
Fibrilación Auricular anticoagulados”

N°:

H.Cl:

Edad:

Sexo: M () F ()

1. Hospitalización: (SI) (NO)

2. Tiempo de duración del tratamiento anticoagulante:

Días:

Meses:

Años:

3. Variable dependiente:

Muerte: (SI) (NO)

EVC isquémico (SI) (NO)

EVC hemorrágico (SI) (NO)

4. Variable Independiente:

Enfermedad Renal Crónica (SI) (NO)

Índice de Filtración Glomerular: _____ ml/min/1.73m²