



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE

**EFICACIA DE LA TERAPIA ANTITROMBÓTICA CON
INHIBIDORES DIRECTOS DEL FACTOR X MÁS ÁCIDO
ACETILSALICÍLICO EN PACIENTES CON ISQUEMIA
CRÓNICA QUE AMENAZA LA EXTREMIDAD POSTERIOR A
LA REVASCULARIZACIÓN ENDOVASCULAR**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN ANGIOLOGÍA Y
CIRUGÍA VASCULAR**

P R E S E N T A:

ANA MERCEDES SORIANO LEVI

**TUTOR DE TESIS:
DR. IGNACIO ESCOTTO SÁNCHEZ**



Ciudad Universitaria, Ciudad de México a 22 de
enero del 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**EFICACIA DE LA TERAPIA ANTITROMBÓTICA CON INHIBIDORES DIRECTOS DEL
FACTOR X MÁS ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EN PACIENTES CON ISQUEMIA CRÓNICA
QUE AMENAZA LA EXTREMIDAD POSTERIOR A LA REVASCULARIZACIÓN
ENDOVASCULAR. FOLIO RPI 643.2023**

Dra. Denisse Añorve Bailón
Subdirectora de Enseñanza e Investigación

Dr. Christian Toledo
Coordinador de Investigación

Dr. José Luis Aceves Chimal
Encargado de la Coordinación de Enseñanza

Dr. Juan Miguel Rodríguez Trejo
Jefe de Servicio Angiología y Cirugía Vascular y Profesor Titular

Dr. Ignacio Escotto Sánchez
Asesor de Tesis

DEDICATORIA

A mis padres, sin ellos no sería nada.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis maestros quienes son una inspiración para mi, a mis compañeros y amigos quienes me han acompañado de lo largo de este camino. A mi hospital, el lugar que me ha visto crecer y que me ha permitido llegar hasta este momento.

Índice

DEDICATORIA	3
AGRADECIMIENTOS	3
1. ABREVIATURAS	5
2. RESUMEN	6
3. INTRODUCCIÓN	7
4. ANTECEDENTES	8
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
6. JUSTIFICACIÓN	14
7. HIPÓTESIS	15
8. OBJETIVOS	16
8.1 OBJETIVO GENERAL.....	16
8.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
9. METODOLOGÍA	17
9.1 DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO.....	17
9.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	17
9.3 UNIVERSO DE TRABAJO	17
9.4 TIEMPO DE ESTUDIO.....	17
9.5 TIEMPO DE EJECUCIÓN.....	17
9.6 ESQUEMA DE SELECCIÓN	17
9.7 CRITERIOS DE SELECCIÓN	18
9.8 TIPO DE MUESTREO	19
9.9 CÁLCULO DE LA MUESTRA	19
9.10 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.....	21
10. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS	24
11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	24
12. ASPECTOS ÉTICOS	25
13. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD	29
14. RECURSOS	29
15. CONFLICTOS DE INTERÉS	30
16. FINANCIAMIENTO	30
17. RESULTADOS	31
18. DISCUSIÓN	39
19. CONCLUSIONES	44
20. BIBLIOGRAFÍA	45

1. Abreviaturas

ASA – Ácido acetilsalicílico

CLTI – Isquemia crónica que amenaza la extremidad

CMN – Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”

EAP – Enfermedad arterial periférica

EVC – Evento vascular cerebral

ISSSTE – Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

IAM – Infarto agudo del miocardio

ITB – Índice tobillo-brazo

MACE – Eventos adversos cardiovasculares mayores

MALE – Eventos adversos que afectan la extremidad

RE – Revascularización endovascular

2. Resumen

Antecedentes: La isquemia crónica que amenaza la extremidad (CLTI) es la etapa final de la enfermedad arterial periférica y confiere alto riesgo de eventos adversos que afectan a la extremidad. Posterior a la revascularización endovascular (RE) la terapia antitrombótica con agentes antiplaquetarios es una de las estrategias adoptadas para reducir los eventos aterotrombóticos y mejorar las tasas de salvamento de la extremidad. El rol de los inhibidores directos del factor Xa no está establecido.

Objetivo: Evaluar la eficacia de la terapia antitrombótica con Rivaroxabán más Ácido acetilsalicílico (ASA) en la disminución de la morbimortalidad pacientes con CLTI posterior a RE.

Material y Métodos: Se obtuvieron 205 pacientes (2018 a 2023) divididos en dos grupos de acuerdo con la terapia antitrombótica empleada en el periodo postoperatorio. Grupo A (n=98): ASA como monoterapia (150 mg cada 24 horas) y Grupo B (n=75): ASA más Rivaroxabán (2.5 mg cada 12 horas). Se realizó análisis de la morbimortalidad (amputación mayor, desarrollo de eventos adversos cardiovascular mayor (MACE), isquemia aguda, reintervención y muerte) a 30 días y 6 meses.

Resultados: 30 días posterior a RE se identificó una tasa de amputación >22.4% Grupo A vs 6.7% y Grupo B ($p<0.01$). El MACE más frecuente fue el infarto agudo al miocardio con mayor incidencia en grupo A (7.1% vs. 1.3%) ($p<0.05$). La mortalidad por cualquier causa se identificó una tasa del 8.1% Grupo A vs. 2.7% Grupo B ($p<0.04$), el 5.1% fueron de origen cardiovascular. Se encontró diferencia significativa en la supervivencia sin amputación y MACE a 6 meses.

Conclusión: En los pacientes con CLTI sometidos a RE, la terapia antitrombótica con Rivaroxabán más ASA durante el periodo postoperatorio resulta eficaz en la reducción de la tasa de amputación mayor, el desarrollo de MACE y la muerte en comparación con la monoterapia con ASA.

3. Introducción

La enfermedad arterial periférica es un problema de salud pública, se estima que existen aproximadamente 202 millones de habitantes afectadas por esta enfermedad. La isquemia crónica que amenaza la extremidad (CLTI) representa la etapa final de la enfermedad arterial periférica, representando el 1% a 2% de los pacientes con enfermedad arterial periférica⁽¹⁾. La cirugía de salvamento de extremidad consiste en aquellos procedimientos con el objetivo de mejorar la circulación hacia la extremidad afectada donde la cirugía endovascular es una de las principales modalidades de tratamiento cuyas técnicas se han ido refinando con el paso del tiempo⁽²⁾.

La terapia antitrombótica se basa en el uso de agentes antiplaquetarios cuyo beneficio en los pacientes con enfermedad arterial periférica sintomática son bien conocidos desde ya hace varios años, la terapia antitrombótica estándar la cual consiste en la administración ácido acetilsalicílico como monoterapia es actualmente la más utilizada y forma parte esencial del manejo postoperatorio en los pacientes sometidos a revascularización endovascular ⁽³⁾. Si bien la terapia estándar ha mostrado ser eficaz, se ha observado variación en el desarrollo de complicaciones a corto y mediano plazo, debido a esto en los últimos años se agregó a dicha terapia el uso de inhibidores directos del factor X (rivaroxabán) con la intención de reducir la morbimortalidad derivada de la enfermedad como son la amputación, reintervención y mortalidad. Sin embargo, actualmente no existe un consenso claro sobre la eficacia de estados dos tipos de terapia por lo que se propone la presente investigación para comparar estas dos estrategias terapéuticas durante el periodo postoperatorio con la finalidad de identificar las fortalezas y debilidades de ambas lo cual permitirá establecer la terapéutica más apropiada para pacientes con este tipo de patología vascular.

4. Antecedentes

La enfermedad arterial periférica es un problema de salud pública y se estima que existen aproximadamente 202 millones de habitantes afectadas por esta enfermedad ⁽¹⁾. Es definida como enfermedad aterosclerótica que afecta a las arterias de los miembros pélvicos y puede incluir vasos como son la aorta, arterias iliacas, femorales, poplítea, tibiales y sus ramas principales la cual cursa con un espectro variable de síntomas y de isquemia ⁽²⁾.

Si bien esta patología comparte la aterosclerosis subyacente con la enfermedad coronaria y la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad arterial periférica representa un espectro de la enfermedad distinto caracterizado por alto riesgo de eventos adversos que afectan a las extremidades como son la isquemia aguda y la amputación mayor, así como eventos cardiovasculares mayores⁽³⁾. Así mismo la enfermedad arterial periférica es un predictor de eventos cardiovasculares adversos con una tasa anual de 5-7% al año ⁽⁵⁾.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad arterial periférica dependen de la localización y severidad de las estenosis u oclusiones arteriales y varían desde pacientes asintomáticos o claudicadores en distintos grados de severidad hasta pacientes con isquemia crónica que amenaza la extremidad con dolor isquémico en reposo y/o pérdida tisular ⁽⁶⁾.

La isquemia crónica que amenaza la extremidad (CLTI) representa la etapa final de la enfermedad arterial periférica, este término engloba a un grupo heterogéneo de pacientes con grados variables de isquemia que habitualmente condiciona el retraso en el cierre de las heridas y cursan con un riesgo incrementado de amputación ⁽¹⁾. Dicha enfermedad representa aproximadamente el 10% de los pacientes con enfermedad arterial periférica conlleva alta morbilidad, alto riesgo de pérdida la extremidad con tasas de amputación de hasta 25% y una supervivencia disminuida⁽²⁾.

El pronóstico de la CLTI es pobre, con tasa de mortalidad de hasta 20-26% a un año ⁽²⁾ aproximadamente el 25% de los pacientes fallecerán secundario a una causa cardiovascular a un año del diagnóstico inicial ⁽⁷⁻⁸⁾. En un metaanálisis publicado en 2017 en donde se dio seguimiento a 12 meses de pacientes con CLTI se identificó que de acuerdo a la historia natural de la enfermedad se obtuvo una tasa de amputación y de mortalidad a 12 meses de aproximadamente 22%⁽⁹⁾. En la publicación realizada por el *Consenso Inter-Sociedades Para el manejo de la Enfermedad Arterial Periférica TASC II* en el 2007 se menciona que en pacientes que no se revascularizaron el 40% ameritó amputación mayor a 6 meses y 20% falleció en el mismo periodo⁽¹⁰⁾. Así mismo en un estudio de 574 pacientes con CLTI en pacientes no sometidos a revascularización 21% requirió amputación mayor y el 31.6 % falleció a 2 años por algún evento cardiovascular mayor⁽¹¹⁾.

De acuerdo a publicaciones más recientes como las guías *Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia* publicadas en 2019. Se menciona que la tasa de amputación en pacientes con CLTI a nivel mundial es variable y oscila entre el 3.6 al 68.4 por 100 mil habitantes al año, dicha variabilidad probablemente asociada a diferencias étnicas, sociales, estatus socioeconómico y prevalencia de diabetes mellitus en los distintos países ⁽²⁾ . Así mismo se ha reportado que incluso en pacientes revascularizados de forma exitosa el riesgo de amputación continúa siendo alto. De acuerdo a la publicación de *(Reinecke H et. al)* realizada en 2015, se encontró que las tasas de amputación posterior a la revascularización fueron de 12.2%, 35.2% y 67.3% a los 4 años en pacientes con Rutherford clase 4, 5 y 6 respectivamente ⁽¹²⁾. Por todo al anterior el tratamiento de la isquemia crónica que amenaza la extremidad debe ser agresivo y oportuno incluyendo manejo médico y quirúrgico.

Los pacientes con isquemia crónica que amenaza la extremidad cursan frecuentemente con enfermedades cardiovasculares significativas lo cual se traduce en alta mortalidad asociada a eventos cardiovasculares mayores como infarto agudo de miocardio o evento vascular cerebral. Por lo cual es fundamental la

identificación y el manejo agresivo de los factores de riesgo y comorbilidades asociadas. El objetivo del tratamiento en los pacientes con CLTI no solo comprende el salvamento de una extremidad funcional, sino que también la reducción de la morbimortalidad asociada a factores cardiovasculares a través de la reducción de los factores de riesgo y comorbilidades como la hiperlipidemia, la hipertensión arterial sistémica, el tabaquismo y el sedentarismo ⁽¹³⁾.

La cirugía de salvamento de la extremidad consiste en aquellos procedimientos con el objetivo de mejorar la circulación hacia la extremidad afectada. Las metas principales del manejo quirúrgico en pacientes con CLTI son el alivio del dolor, la cicatrización de las heridas y la preservación de una extremidad funcional. Existen varias opciones de tratamiento dentro de las cuales se describen la cirugía abierta, la terapia endovascular u opciones híbridas para las cuales es fundamental identificar el riesgo quirúrgico del paciente, el estado clínico de la extremidad y el patrón anatómico de la enfermedad previo a la toma de decisión respecto al mejor tratamiento para el paciente ⁽²⁾.

En los últimos años las técnicas mínimamente invasivas para el manejo de patrones complejos de la enfermedad han ido en aumento, siendo la modalidad “endovascular primero” una de las estrategias adoptadas, reservando a la cirugía abierta mediante bypass como una segunda opción ⁽¹⁴⁾. Independientemente de la técnica de revascularización empleada, está bien establecido que posterior a cualquier tipo de revascularización los pacientes con CLTI deben continuar con el mejor manejo médico para disminuir la progresión de la aterosclerosis y minimizar el impacto de los factores de riesgo cardiovasculares ya conocidos, además en los últimos años se ha estudiado el rol de distintos medicamentos para mantener los beneficios de la revascularización ⁽¹⁵⁾.

Desde hace más de 20 años la terapia antitrombótica es una estrategia terapéutica cuyo beneficio en los pacientes con enfermedad arterial periférica sintomática está bien establecido logrando reducción en las tasas de mortalidad y eventos

cardiovasculares mayores. Las guías de práctica actuales recomiendan la terapia antiplaquetaria siendo esta el pilar del manejo farmacológico para reducir los eventos aterotrombóticos, mejorar la permeabilidad y las tasas de salvamento de extremidad posterior a procedimientos de revascularización endovascular ^(16, 17).

La evidencia actual respalda con mayor fortaleza el uso de monoterapia con fármacos como el ácido acetil salicílico siendo el más utilizado por su eficacia, disponibilidad y costo efectividad, otras terapias como el clopidogrel en monoterapia también se han visto efectivas ^(18, 19).

En los últimos años se ha estudiado el rol de los inhibidores directos del factor Xa, (principalmente el rivaroxabán) siendo actualmente un tema sujeto a investigación intensa ya que los estudios clínicos han arrojado resultados prometedores en los pacientes con isquémica crónica que amenaza la extremidad.

El estudio *COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies Investigators)*⁽²⁰⁾. publicado en el año 2017 es un estudio clínico aleatorizado doble ciego que incluyó 27,395 pacientes con enfermedad aterosclerótica estable en quienes se comparó el uso de rivaroxabán más ácido acetil salicílico versus rivaroxabán o aspirina como monoterapia para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares mayores. En este estudio se concluyó que la combinación de rivaroxabán a dosis de 2.5 mg cada 12 horas más aspirina 100 mg cada 24 horas es más efectiva para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares mayores como eventos vascular cerebral e infarto agudo del miocardio así como disminución de la muerte de causa cardiovascular en comparación con la aspirina como monoterapia, logrando reducción del 24% del riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores y 18% de muerte cardiovascular. ⁽²¹⁾

Así mismo el estudio publicado en el 2021 por *(Kaplovich et al.)* el cual realiza un subanálisis del estudio *COMPASS* previamente mencionado incluye únicamente a

aquellos pacientes con enfermedad arterial periférica sintomática (4129 pacientes) obteniendo como resultado compuesto una disminución del riesgo de eventos adversos mayores de la extremidad en un 4.5% con el uso combinado de rivaroxabán más ácido acetilsalicílico versus ácido acetilsalicílico como monoterapia. ⁽²²⁾

Por otro lado, el estudio *VOYAGER PAD* ⁽³⁾ es un estudio prospectivo aleatorizado doble ciego el cual englobó a un total de 6564 pacientes con diagnóstico de enfermedad arterial periférica sometidos a revascularización endovascular o abierta, los cuales fueron aleatorizados en dos grupos; pacientes en manejo con terapia antitrombótica combinada a base de rivaroxabán más ácido acetil salicílico versus ácido acetilsalicílico como monoterapia. Este estudio arrojó datos relevantes sobre el beneficio del uso de inhibidores directos del factor Xa a dosis de 2.5 mg cada 12 horas en el periodo postoperatorio temprano logrando disminuir el riesgo de isquemia aguda, muerte y eventos cardiovasculares mayores en el seguimiento a corto y mediano plazo en comparación con la terapia tradicional en un 15%.

5. Planteamiento del problema

La isquemia crónica que amenaza la extremidad (CLTI) representa la etapa final de la enfermedad arterial periférica. Dicha enfermedad conlleva alta morbilidad y se asocia a tasas elevadas de morbimortalidad y pérdida de la extremidad. La revascularización mediante cirugía abierta o la terapia endovascular es considerada el estándar de oro para el manejo de dicha patología. La cirugía endovascular es una de las estrategias de tratamiento preferidas sin embargo una de las principales preocupaciones es la permeabilidad posterior a la intervención condicionando el desarrollo de complicaciones a corto y mediano plazo.

La terapia antitrombótica farmacológica en el periodo postoperatorio es una estrategia que se utiliza con la finalidad de disminuir la morbimortalidad postoperatoria. Actualmente existen diversas opciones terapéuticas; la terapia antitrombótica estándar consiste en la administración ácido acetil salicílico como monoterapia es actualmente la más utilizada y forma parte esencial del manejo postoperatorio en los pacientes sometidos a revascularización endovascular. Si bien esta terapia ha mostrado su eficacia disminuyendo la morbilidad postoperatoria principalmente de la amputación mayor, eventos adversos cardiovasculares mayores, isquemia aguda y necesidad de reintervención, se ha observado que existe variación en la morbimortalidad a corto y mediano plazo, debido a esto en los últimos años se agregó a dicha terapia el uso de inhibidores directos factores X (rivaroxabán) con la intención de reducir la morbimortalidad derivada de la enfermedad. A la fecha no existe un consenso claro sobre el beneficio clínico en el uso de una u otra terapia antitrombótica. Por lo tanto, entendiendo la eficacia de la terapia antitrombótica o como la capacidad de esta para disminuir la morbimortalidad lo cual engloba; amputación mayor, isquemia aguda, reintervención, eventos adversos cardiovasculares mayores y muerte se planteó la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la eficacia de la terapia antitrombótica combinada con inhibidores directos del factor Xa versus la terapia antitrombótica estándar con ácido acetilsalicílico

como monoterapia posterior a la revascularización endovascular en pacientes con isquemia crónica que amenaza la extremidad?

6. Justificación

La enfermedad arterial periférica es un problema de salud pública siendo la isquemia crónica que amenaza la extremidad, la etapa final de dicha enfermedad. Si bien la revascularización endovascular es una técnica bien establecida en el tratamiento de la isquemia crónica que amenaza la extremidad, se requiere una estrategia terapéutica efectiva en el periodo postoperatorio para mejorar los resultados clínicos y disminuir la morbimortalidad corto y mediano plazo.

La terapia antitrombótica se basa en el uso de agentes antiplaquetarios cuyo beneficio en los pacientes con enfermedad arterial periférica sintomática son bien conocidos desde ya hace varios años, la terapia antitrombótica estándar la cual consiste en la administración ácido acetil salicílico como monoterapia es actualmente la más utilizada y forma parte esencial del manejo postoperatorio en los pacientes sometidos a revascularización endovascular ⁽³⁾. Si bien esta terapia ha mostrado su eficiencia, se ha observado variación en la morbimortalidad a corto y mediano plazo, debido a esto en los últimos años se agregó a dicha terapia el uso de inhibidores directos factores X (rivaroxabán) con la intención de reducir la morbilidad derivada de la enfermedad como son la amputación, eventos cardiovasculares mayores, reintervención, así como la mortalidad. A la fecha no existe un consenso claro sobre el beneficio clínico en el uso de una u otra terapia antitrombótica.

Es necesario optimizar la terapia antitrombótica en pacientes con isquemia crónica que amenaza la extremidad posterior a la revascularización endovascular, por lo que la presente investigación buscó comparar estas dos estrategias terapéuticas durante el periodo postoperatorio con la finalidad de identificar las fortalezas y

debilidades de ambas, lo cual permitirá establecer la terapéutica más apropiada para pacientes con este tipo de patología vascular.

7. Hipótesis

La eficacia de la terapia antitrombótica combinada con inhibidores del factor X más ácido acetilsalicílico es mejor a la terapia antitrombótica estándar para disminuir la morbimortalidad postoperatoria (tasa de amputación, eventos adversos cardiovasculares mayores, isquemia aguda, reintervención y muerte) en pacientes con isquemia crónica que amenaza la extremidad posterior a la revascularización endovascular.

8. Objetivos

8.1 Objetivo general

Comparar la eficacia de la terapia antitrombótica combinada con inhibidores directos del factor Xa más ácido acetilsalicílico versus la terapia antitrombótica estándar con ácido acetilsalicílico como monoterapia para la disminución de la morbimortalidad posterior a la revascularización endovascular en pacientes con isquemia crónica que amenaza la extremidad.

8.2 Objetivos específicos

- Identificar las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con isquemia crónica que amenaza la extremidad.
- Conocer la tasa de isquemia aguda, eventos adversos cardiovasculares mayores, reintervención y mortalidad a corto (30 días) y mediano plazo (6 meses) que se presentó posterior a la revascularización endovascular.
- Comparar la tasa de amputación a corto y mediano plazo (30 días y 6 meses) en pacientes con isquemia crónica que amenaza la extremidad sometidos a diferentes terapias antitrombóticas posterior a revascularización endovascular.
- Comparar la tasa de reintervención a corto y mediano plazo (30 días y 6 meses) en pacientes con isquemia crónica que amenaza la extremidad sometidos a diferentes terapias antitrombóticas posterior a revascularización endovascular.
- Identificar efectos adversos asociados con el uso de la terapia antitrombótica.

9. Metodología

9.1 Diseño y tipo de estudio.

Se realizó un estudio observacional, analítico, longitudinal, retrospectivo y unicéntrico.

9.2 Población de estudio

Pacientes del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” derechohabientes del ISSSTE, atendidos en el servicio de Angiología y Cirugía Vascul ar con diagnóstico de isquemia crónica que amenaza la extremidad y que fueron sometidos a revascularización endovascular en el periodo del 1ero de enero de 2018 al 31 de marzo de 2023).

9.3 Universo de trabajo

Pacientes del servicio de Angiología y Cirugía Vascul ar del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. con diagnóstico de isquemia crónica que amenaza la extremidad en el periodo del 1o de enero de 2018 al 31 de marzo de 2023

9.4 Tiempo de estudio

1ero de enero del 2018 al 31 de marzo del 2023

9.5 Tiempo de ejecución

1ero de mayo 2023 al 31 de agosto 2023.

9.6 Esquema de selección

Definición del grupo A – Terapia antitrombótica estándar:

Pacientes con diagnóstico de isquemia crónica que amenaza la extremidad sometidos a revascularización endovascular tratados en el postoperatorio con ácido acetilsalicílico (150 mg cada 24 horas) como monoterapia.

Definición del grupo B – Terapia antitrombótica combinada:

Pacientes con diagnóstico de isquemia crónica que amenaza la extremidad, sometidos a revascularización endovascular tratados en. El postoperatorio con ácido acetilsalicílico (150 mg cada 24 horas) más Rivaroxabán (2.5 mg cada 12 horas).

9.7 Criterios de selección**9.7.1 Criterios de inclusión**

- Pacientes de ambos sexos
- Mayores de edad
- Con diagnóstico de isquemia crónica que amenaza la extremidad sometidos a revascularización endovascular.
- Tratados con terapia antitrombótica después de la revascularización endovascular.
- Con expediente clínico completo con ficha de identificación, diagnóstico, procedimiento realizado y terapia antitrombótica utilizada en el periodo postoperatorio.

9.7.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con trastornos de la coagulación.

- En tratamiento médico por otro diagnóstico con anticoagulantes previo a la intervención
- Sometidos a revascularización coronaria o cerebrovascular en manejo con terapia antitrombótica dual (ácido acetilsalicílico más clopidogrel).

9.7.3 Criterios de eliminación

- Pacientes con expediente clínico completo con pérdida de seguimiento en los primeros 30 días posteriores al procedimiento.
- Pérdida de seguimiento clínico en los primeros 6 meses posterior a la revascularización endovascular.

9.8 Tipo de Muestreo

Muestreo no probabilístico. Se seleccionaron todos los pacientes con diagnóstico de isquémica crónica que amenaza la extremidad que fueron sometidos a revascularización endovascular en un periodo de 5 años, que cumplieron con los criterios de selección y que contaban con registros médicos completos en los expedientes clínicos del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

9.9 Cálculo de la Muestra

En la literatura médica se reporta que en pacientes con isquemia crónica que amenaza la extremidad sometidos a revascularización endovascular, las complicaciones postoperatorias como amputación mayor y morbimortalidad a corto y mediano plazo pueden oscilar entre 25% - 45% posterior a la revascularización con el uso de la terapia estándar ⁽¹⁶⁾.

En el estudio Voyager PAD ⁽³⁾ se describe que el porcentaje de complicaciones en los pacientes tratados con rivaroxabán más ácido acetilsalicílico es de aproximadamente 10%-15% en comparación con la terapia estándar a base de aspirina del 20-25%.

Asumiendo la posibilidad de encontrar las mismas diferencias en nuestro estudio utilizando una fórmula para diferencias entre dos proporciones para un poder de 0.80 y un error tipo 1 de 0.05.

Se requiere una población de estudio de 135 pacientes divididos en dos grupos: grupo control n=75, grupo caso n= 75.

Tamaño de la muestra:

$$n = \frac{p_1(1 - p_1) + p_2(1 - p_2)}{(p_1 - p_2)^2} \int \frac{\alpha\beta}{10}$$

Nivel de confianza 95% p=0.05

Donde: p1= 0.10; p2= 0.25.

Tamaño de la muestra n= 135

9.10 Descripción de las variables

Nombre variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medida
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento	Número de años del paciente al inicio de la intervención.	Independiente Cuantitativa discreta.	Años
Sexo	Características fenotípicas y genotípicas de una persona.	Identificación que hace el paciente de su sexo, plasmado en el expediente.	Independiente Cualitativa dicotómica	Masculino/ femenino
Comorbilidad	Presencia de dos o más enfermedades al mismo tiempo en una persona.	Enfermedades referidas por el paciente al inicio de la revascularización endovascular.	Independiente Cualitativa dicotómica	Presente o ausente
Tabaquismo	Enfermedad crónica producida por el consumo en exceso del tabaco.	Consumo de tabaco previo al procedimiento de revascularización endovascular	Independiente Cualitativa dicotómica	Presente o ausente
Terapia antitrombótica combinada	Tratamiento para prevenir complicaciones trombóticas mediante un inhibidor directo del factor X más un antiagregante plaquetario	Uso de Rivaroxabán (2.5 mg/12 h) más ácido acetil salicílico (150 mg/ día) posterior a revascularización endovascular	Independiente Cualitativa dicotómica	Presente o ausente

Terapia antitrombótica estándar	Tratamiento para prevenir complicaciones tromboticas mediante un antiagregante plaquetario	Uso de ácido acetilsalicílico (150 mg/ día) posterior a revascularización endovascular	Independiente Cualitativa dicotómica	Presente o ausente
Amputación mayor temprana	Corte quirúrgico de una extremidad o parte de esta en los primeros 30 días posterior a un procedimiento realizado en el paciente.	Amputación por arriba del tobillo hasta 30 días posterior a la revascularización endovascular.	Dependiente Cualitativa dicotómica	Presente o ausente
Amputación mayor tardía	Corte quirúrgico de una extremidad o parte de esta después 30 días posterior a un procedimiento realizado en el paciente.	Amputación por arriba del tobillo después de 30 días de la revascularización endovascular.	Dependiente Cualitativa dicotómica	Presente o ausente
Reintervención	Realización de una nueva operación a causa del fracaso de la anterior por no cumplir el objetivo propuesto, aparición de complicaciones o por iatrogenias.	Necesidad de nuevo procedimiento quirúrgico de revascularización posterior a cirugía de revascularización endovascular.	Dependiente Cualitativa dicotómica	Presente o ausente
Isquemia aguda de la extremidad	Interrupción abrupta del flujo sanguíneo a determinado tejido, lo cual afecta la integridad y viabilidad	Deterioro súbito de la perfusión de la extremidad ameritando hospitalización y/o	Dependiente Cualitativa dicotómica	Presente o ausente

	de la extremidad.	repetir procedimiento de revascularización urgente		
Eventos adversos cardiovascular es mayores	Combinación de eventos de muerte cardiaca e infarto de miocardio relacionado con la lesión diana a causa de isquemia.	Infarto agudo del miocardio o evento vascular cerebral posterior a revascularización a corto (30 días) o mediano plazo (6 meses)	Dependiente Cualitativa dicotómica	Presente o ausente
Muerte	Cese irreversible de las funciones vitales de un ser vivo.	Cese irreversible de las funciones vitales del paciente comprobado por normas aceptadas de la práctica médica y reportado en el expediente clínico.	Dependiente Cualitativa dicotómica	Presente o ausente
Eventos adversos	Efectos no deseados después de ingerir un fármaco o tras someterse a un procedimiento.	Sangrado y/o anafilaxia asociada directamente con el uso de la terapia antitrombótica	Dependiente Cualitativa dicotómica	Presente o ausente

10. Técnicas y procedimientos

Posterior a la autorización del protocolo por los comités, se realizó un estudio de cohorte retrospectivo. Se seleccionó a los pacientes que cumplieron los criterios de selección y que fueron intervenidos en el periodo de tiempo de enero del 2018 a marzo del 2023 a través de la búsqueda en los expedientes del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”. Una vez seleccionados los pacientes, se realizó la recolección de información en una base de datos en Excel donde se registraron las siguientes variables: edad, sexo, comorbilidades, terapia antitrombótica empleada, amputación mayor, reintervención, isquemia aguda, eventos adversos cardiovasculares mayores y mortalidad. Posteriormente se realizó el análisis estadístico de las variables, se obtuvieron los resultados y se interpretaron en la discusión.

11. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de las variables cuantitativas se aplicó la prueba de Kolmorov – Smirnov y una vez conocida la distribución de las variables se realizó el análisis descriptivo de los datos con medidas de tendencia central y dispersión, para distribución normal se usó media y desviación estándar, en caso contrario, se usó mediana y rango, respectivamente. Se utilizaron proporciones para describir las variables cualitativas. El análisis inferencial de variables cuantitativas para comparar los grupos de terapia estándar y combinada se realizó mediante T de student y U de Mann Whitney acorde a la distribución de las muestras independientes. Para las variables cualitativas se utilizó χ^2 y la prueba exacta de Fisher de acuerdo con el recuento esperado de pacientes en el grupo valorado. Se realizó análisis de supervivencia con el método de Kaplan – Meier y se comparó la sobrevida de ambos grupos mediante Logrank test. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo y un intervalo de confianza del 95%. Se utilizó el programa estadístico SPSS v28.0 para MAC.

12. Aspectos éticos

El presente estudio se apega de acuerdo a La Ley General de Salud y del ISSSTE así como las directrices estipuladas en la Declaración de Helsinki y el Código de Nuremberg. para la investigación clínica. Los datos se conservarán en confidencialidad y anonimato.

De acuerdo a lo establecido en el REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD. DOF 02-04-2014 el cual se cita a continuación, la presente investigación se considera sin riesgo.

“ARTICULO 13.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

ARTICULO 14.- La Investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases:

- I. Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica;
- II. Se fundamentará en la experimentación previa realizada en animales, en laboratorios o en otros hechos científicos;
- III. Se deberá realizar sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo;
- IV. Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficiados esperados sobre los riesgos predecibles;
- V. Contará con el consentimiento informado del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal, en caso de incapacidad legal de aquél, en términos de lo dispuesto por este Reglamento y demás disposiciones jurídicas aplicables;

VI. Deberá ser realizada por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 114 de este Reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación;

VII. Contará con el dictamen favorable de los Comités de Investigación, de Ética en Investigación y de Bioseguridad, en los casos que corresponda a cada uno de ellos, de conformidad con lo

dispuesto en el presente Reglamento y demás disposiciones jurídicas aplicables;

VIII. Se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la institución de atención a la salud y, en su caso, de la Secretaría, de conformidad con los artículos 31, 62, 69, 71, 73, y 88 de este Reglamento;

IX. Deberá ser suspendida la investigación de inmediato por el investigador principal, en el caso de sobrevenir el riesgo de lesiones graves, discapacidad o muerte del sujeto en quien se realice la investigación, así como cuando este lo solicite, y

X. Será responsabilidad de la institución de atención a la salud en la que se realice la investigación proporcionar atención médica al sujeto de investigación que sufra algún daño, si estuviere relacionado directamente con la investigación, sin perjuicio de la indemnización que legalmente corresponda.

ARTICULO 15.- Cuando el diseño experimental de una investigación que se realice en seres humanos incluya varios grupos, se usarán métodos aleatorios de selección para obtener una asignación imparcial de los participantes en cada grupo y deberán tomarse las medidas pertinentes para evitar cualquier riesgo o daño a los sujetos de investigación.

ARTICULO 16.- En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo solo cuando los resultados lo requieran y este lo autorice.

ARTICULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías:

I. Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

II. Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 MI. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, entre otros y

III. Investigación con riesgo mayor que el mínimo: Son aquellas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos y modalidades que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre mayor al 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros. “

El código de Nuremberg el cuál se cita a continuación, establece la obligación de solicitar el consentimiento informado donde se expresa la autonomía del paciente. Y establece las siguientes recomendaciones:

“ I. Es absolutamente esencial el consentimiento voluntario del sujeto humano.

II. El experimento debe ser útil para el bien de la sociedad, irremplazable por otros medios de estudio y de la naturaleza que excluya el azar.

III. Basados en los resultados de la experimentación animal y del conocimiento de la

historia natural de la enfermedad o de otros problemas en estudio, el experimento debe ser diseñado de tal manera que los resultados esperados justifiquen su desarrollo.

IV. El experimento debe ser ejecutado de tal manera que evite todo sufrimiento físico, mental y daño innecesario.

V. Ningún experimento debe ser ejecutado cuando existan razones a priori para creer que pueda ocurrir la muerte o un daño grave, excepto, quizás en aquellos experimentos en los cuales los médicos experimentadores sirven como sujetos de investigación.

VI. El grado de riesgo a tomar nunca debe exceder el nivel determinado por la importancia humanitaria del problema que pueda ser resuelto por el experimento.

VII. Deben hacerse preparaciones cuidadosas y establecer adecuadas condiciones para proteger al sujeto experimental contra cualquier remota posibilidad de daño, incapacidad y muerte.

VIII. El experimento debe ser conducido solamente por personas científicamente calificadas. Debe requerirse el más alto grado de destreza y cuidado a través de todas las etapas del experimento, a todos aquellos que ejecutan o colaboran en dicho experimento.

IX. Durante el curso del experimento, el sujeto humano debe tener libertad para poner fin al experimento si ha alcanzado el estado físico y mental en el cual parece a él imposible continuarlo.”

El presente estudio cumple con los lineamientos establecidos de acuerdo los comités internos de ética en investigación, bioseguridad e investigación del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Registro y folio de aprobación: 643.2023

13. Consideraciones de bioseguridad

El estudio se ajustará a los lineamientos establecidos. En la Norma NOM-012-SSA3-2012. donde se indica que el estudio que se propone es sin riesgo puesto que únicamente se evaluará información documental.

14. Recursos

Recursos humanos y materiales del servicio de Angiología y Cirugía Vascul ar del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Recursos humanos:

- Dr. Ignacio Escotto Sánchez, Investigador principal y responsable, encargado del asesoramiento, vigilancia y análisis de la información en todos los procesos. Tiempo completo.

- Dra. Ana Mercedes Soriano Levi. Residente de Angiología y Cirugía Vascular. Investigador asociado, recopilación de datos y seguimiento de pacientes. Ejecución de análisis de resultados y presentación de los mismos. Tiempo completo.
- Médicos adscritos del servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Encargados del manejo de los pacientes.
- Médicos residentes del servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Participantes de los procedimientos quirúrgicos y consultas de seguimiento.
- Pacientes derechohabientes al servicio de Angiología y Cirugía vascular.

Recursos materiales:

- Expediente clínico y material de oficina.
- Computadora de escritorio para procesamiento de los resultados.

15. Conflictos de interés

Sin conflictos de interés

16. Financiamiento

Ninguno

17. Resultados

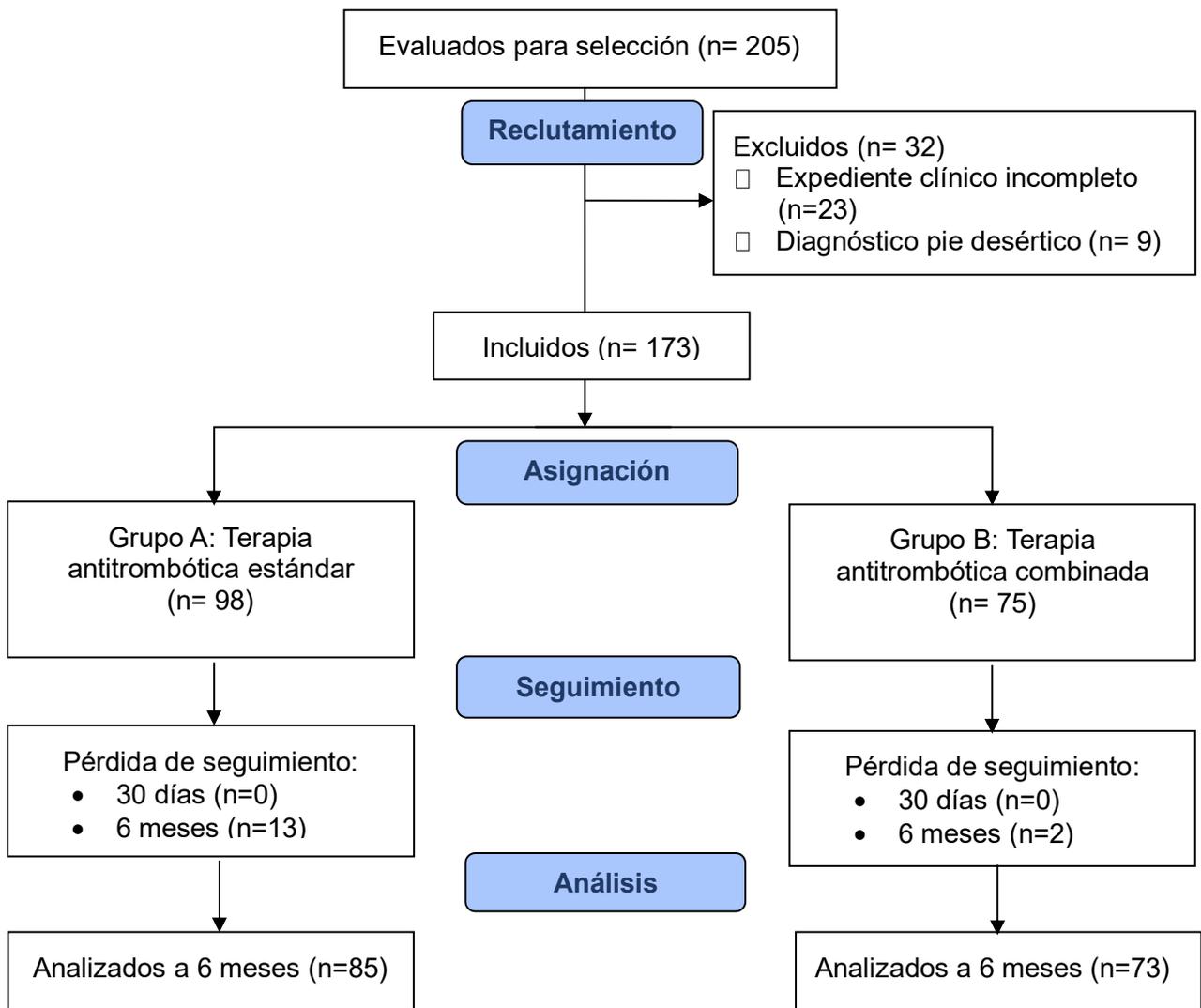
Se obtuvo un total de 205 pacientes con diagnóstico de isquemia crónica que amenaza la extremidad sometidos a revascularización endovascular, de los cuales 173 cumplieron los criterios de selección y fueron divididos en dos grupos de acuerdo con la terapia antitrombótica empleada en el periodo postoperatorio desde el momento de su egreso y se les dio seguimiento durante al menos 6 meses.

El grupo A (n=98) a quienes se les dio terapia antitrombótica con ácido acetilsalicílico en monoterapia (50mg vía oral cada 24 horas) y Grupo B (n=75) a quienes se les dio terapia antitrombótica combinada con ácido acetilsalicílico (150 mg vía oral cada 24 horas) más rivaroxabán (2.5 mg vía oral cada 12 horas).

Además, a ambos grupos se les otorgó manejo con atorvastatina 40 - 80mg vía oral cada 24 horas, así como medidas higiénico dietéticas, suspensión del tabaquismo, control estricto de presión arterial (<140/90 mmHg) y mantenimiento del tratamiento hipoglucemiante. En la **figura 1** se muestra un diagrama del proceso de selección de la cohorte para su análisis.

De los 173 pacientes, se observó predominio de hombres con diagnóstico de isquemia crónica que amenaza la extremidad con una relación aproximada de 2:1, el 64 % fueron hombres y el 36 % mujeres, con una mediana de edad de 71 años. El 76% de los pacientes presentaron una categoría clínica de CLTI Rutherford III categoría 5 (76%) lo cual corresponde a pérdida tisular menor, ante y medio pie) y 24% categoría clínica Rutherford III categoría 6 (24%) (pérdida tisular mayor, retropie y/o proximal).

Figura 1. Diagrama de flujo CONSORT 2010



En relación con las comorbilidades se identificó que el 85% de los pacientes presentaba diabetes mellitus, 84% hipertensión, 35% tabaquismo, 21% enfermedad renal crónica y 20% enfermedad coronaria. Se encontró mayor número de pacientes con enfermedad Rutherford III categoría 5. Las características demográficas comparativas entre los grupos de terapia antitrombótica A y B se muestran en la **Tabla 1.**

Tabla 1. Características demográficas

Características	ASA (n=98)	Rivaroxabán + ASA (n=75)
Sexo – no. (%)		
Femenino	38 (38.8)	24 (32)
Masculino	60 (61.2)	51 (68)
Edad (\bar{x} – DE)	70.1 ± 12.2	69.4 ± 9.2
Clasificación – no. (%)		
Rutherford III Cat 5	84 (85.7)	48 (64)
Rutherford III Cat 6	14 (14.3)	27 (36)
Tabaquismo – no. (%)	32 (32.7)	30 (40)
Diabetes tipo 2 – no. (%)	85 (86.7)	63 (84)
Hipertensión arterial sistémica – no. (%)	80 (81.6)	66 (88)
Enfermedad renal crónica – no. (%)	17 (17.3)	21 (28)
Cardiopatía isquémica – no. (%)	24 (24.5)	11 (14.7)

ASA: Ácido acetilsalicílico

Las características comparativas relacionadas con la intervención entre los grupos con monoterapia con ácido acetilsalicílico y la combinada con rivaroxabán se mencionan en la **tabla 2**. Todos los pacientes fueron sometidos a revascularización en segmento infrainguinal logrando éxito técnico de 100%. Al 100% de los pacientes se les realizó angioplastia simple y se utilizó de forma conjunta balón medicado en un 26%, aterectomía en un 14% y colocación de stent en un 16%. En cuanto al segmento tratado el 91% requirió tratamiento en el segmento femorotibial, 5.2% únicamente el segmento tibial, 1.2% únicamente el segmento femoropopliteo y en 14% se realizó tratamiento en el arco plantar.

El abordaje más utilizado fue el anterógrado en un 97% y en un 13% se realizó abordaje retrógrado, este último mayormente utilizado en el grupo caso A.

En cuanto al números de vasos infrageniculares tratados, la decisión se tomó con base al criterio del cirujano, las características angiográficas de las lesiones y la

factibilidad de lograr restaurar el flujo sanguíneo hasta el pie. No se reportó ningún efecto adverso secundario a terapia antitrombótica por ASA o rivaroxabán.

Tabla 2. Características del procedimiento

Características	ASA (n=98)	Rivaroxabán + ASA (n=75)
Angioplastia – no. (%)		
Simple	98 (100)	75 (100)
Con balón medicado	15 (15.3)	30 (40)
Aterectomía – no. (%)	10 (10.2)	15 (20)
Stent – no. (%)	15 (15.3)	14 (18.6)
Abordaje – no. (%)		
Anterógrada	96 (97)	72 (96)
Retrógrada	6 (6.1)	17 (22.6)
Femoro-poplíteo – no. (%)	0 (0)	3 (4)
Fémoro - tibial – no. (%)	96 (97.9)	63 (84)
Tibial – no. (%)	1 (1)	8 (10.6)
Arco – no. (%)	2 (2)	12 (16)
Vasos tratados – no. (%)		
Uno	62 (63.2)	42 (56)
Dos	34 (34.6)	26 (34.6)
Tres	2 (2)	6 (8)
Efectos adversos por terapia	0	0

ASA: Ácido acetilsalicílico.

17.1 Resultados primarios.

El tiempo de seguimiento total fue de 6 meses posterior a la revascularización. Se hizo un análisis de la morbimortalidad durante este periodo de tiempo en ambos grupos, lo cual englobó 5 aspectos: amputación mayor, desarrollo de evento cardiovascular mayor (IAM o EVC), desarrollo de isquemia aguda de la extremidad, necesidad de reintervención y muerte. Se hizo un primer análisis de dichos

resultados en los primeros 30 días posteriores al procedimiento, intervalo considerado como “corto plazo” y un segundo análisis de los resultados entre el día 31 y los primeros 6 meses posterior a la revascularización, intervalo de tiempo considerado como “mediano plazo” **Tabla 3 y 4**. Hubo pérdida de seguimiento de 15 pacientes en el periodo comprendido entre los 30 días a 6 meses de la intervención por lo que la muestra total evaluada en la tabla 4 son 158 pacientes.

Tabla 3. Resultados a 30 días post intervención

Resultados a 30 días (N=173)	ASA (n=98)	Rivaroxabán + ASA (n=75)	p
Amputación mayor – no. (%)	22 (22.4)	5 (6.7)	0.005*
Causa de amputación – no. (%)			
Ninguna	76 (77.6)	70 (93.3)	
Infección	6 (6.1)	2 (2.7)	
Progresión / isquemia	16 (16.3)	3 (4)	
Tiempo amputación, días – med (R)	17.5 (3 - 28)	15(5 - 29)	0.009~
MACE – no. (%)	7 (7.1)	1 (1.3)	0.140^
Infarto agudo de miocardio	6 (6.1)	1 (1.3)	
Evento vascular cerebral	1 (1)	0 (0)	
Tiempo MACE, días – med (R)	3 (1 – 20)	28 (28)	0.0001~
Isquemia aguda – no. (%)	4 (4.1)	0 (0)	0.134^
Reintervención – no. (%)	7 (7.1)	0 (0)	0.019^
Muerte – no. (%)	8 (8.2)	2 (2.7)	0.190^
Causa muerte – no. (%)			
Cardiovascular	5 (5.1)	1 (1.3)	
Otra	3 (3.1)	1 (1.3)	

ASA: Ácido acetil salicílico, MACE: Eventos adversos cardiovasculares mayores, no: número, med: mediana, (R): rango.

* Prueba Chi2, ^ Prueba exacta de Fisher, ~U de Mann-Whitney

Tabla 4. Resultados a 6 meses post intervención

Resultados a 6 meses (N=158)	ASA (n=85)	Rivaroxabán + ASA (n=73)	p
Amputación mayor – no. (%)	18 (21.2)	12 (16.4)	0.001*
Causa de amputación – no. (%)			
Ninguna	40 (47.1)	54 (74)	
Isquemia	26 (30.6)	8 (11)	
Infección	7 (8.2)	2 (2.7)	
Tiempo amputación, días – med (R)	90 (60 - 360)	60 (35 - 160)	0.127~
MACE – no. (%)	1 (1.2)	0 (0)	0.144^
Isquemia aguda – no. (%)	0 (0)	0 (0)	0
Reintervención – no. (%)	1 (1.2)	1 (1.4)	0.229^
Muerte – no. (%)	15 (17.6)	5 (6.8)	0.042*
Causa muerte – no. (%)			
Cardiovascular	6 (7.1)	2 (2.7)	
Otra	9 (10)	3 (4.1)	

ASA: Ácido acetil salicílico, MACE: Eventos adversos cardiovasculares mayores, no: número, med: mediana, (R): rango.

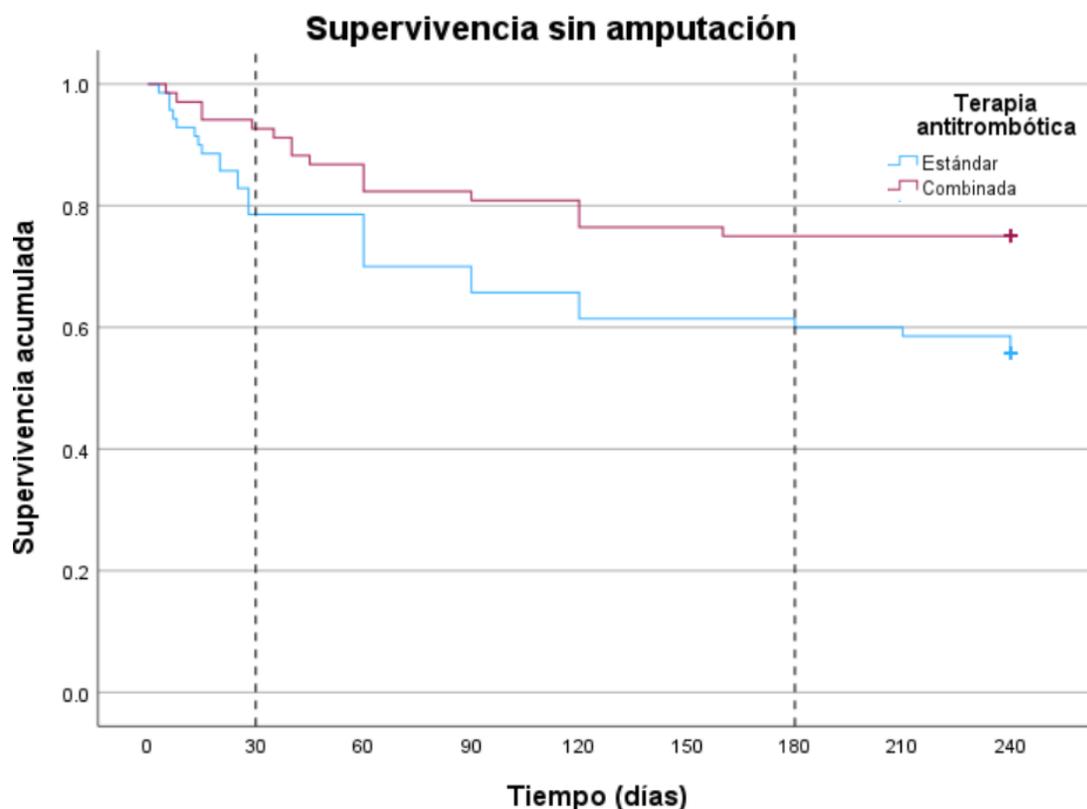
* Prueba Chi², ^ Prueba exacta de Fisher, ~U de Mann-Whitney

De toda la muestra, independientemente del grupo, a 30 días se obtuvo una tasa de amputación del 15.6%, MACE del 4.6%, isquemia aguda del 2.3%, necesidad de reintervención del 4% y muerte del 5.7% y a los 6 meses del 18.9%, 0.6%, 0%, 1.3% y 12.7% respectivamente.

En los primeros 30 días posterior a intervención se obtuvo una diferencia significativa entre grupos en la amputación mayor y el tiempo en el que se realizó, así como en la necesidad de reintervención. La causa más común de amputación fue secundario a isquemia con mayor prevalencia en el grupo A. La incidencia de isquemia aguda y necesidad de reintervención a los 6 meses se presentó más frecuentemente en el grupo control sin embargo no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. En relación con los eventos

adversos cardiovasculares mayores (MACE) el más frecuente fue el infarto agudo al miocardio el cual se presentó de manera temprana en los primeros 30 días, con un promedio de 3 días posterior a la revascularización, con mayor incidencia en el grupo de monoterapia con ácido acetilsalicílico (7.1% vs. 1.3%). A los 6 meses, la comparación de grupos con respecto a la muerte fue significativa, con menor incidencia en el grupo de terapia combinada, patrón que se presenta también a los 30 días post intervención a pesar de no tener en este una diferencia significativa.

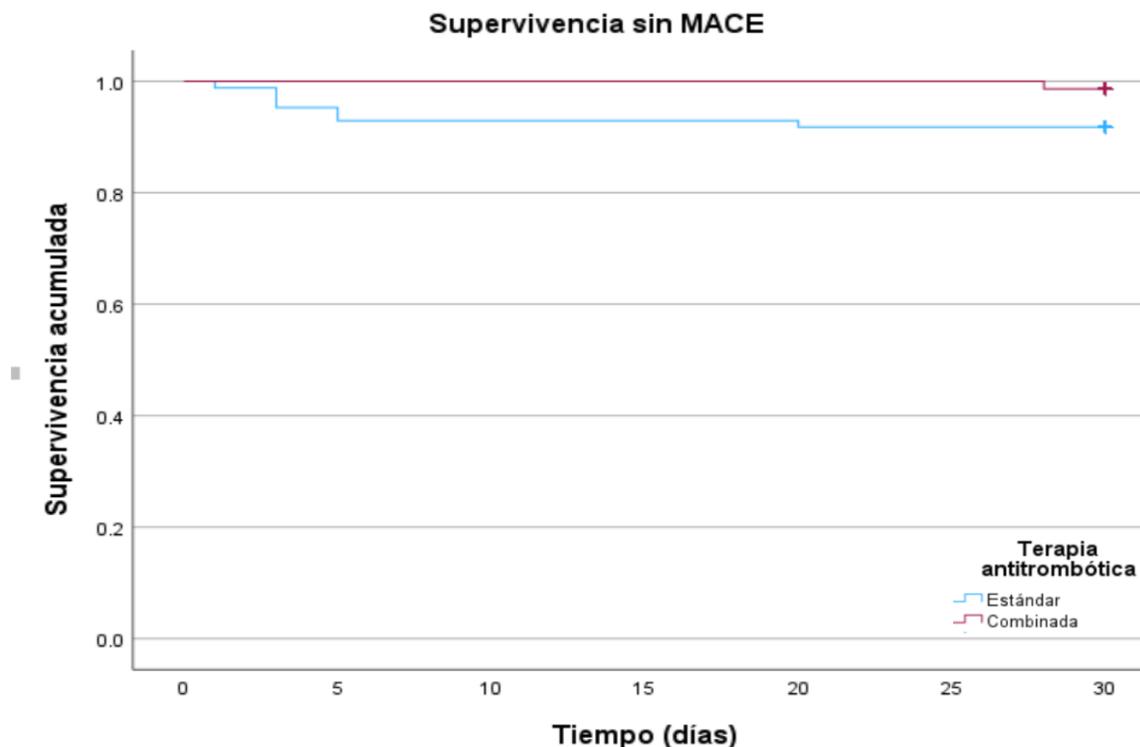
Para el análisis de supervivencia fueron eliminados los pacientes que no continuaron su seguimiento institucional o aquellos con los que no se contaba con la información completa del tiempo de amputación, resultó en una muestra global de 138 pacientes, a quienes se les realizó análisis de supervivencia sin amputación con comparación de ambos grupos de terapia antitrombótica (**Gráfica 1**).



Gráfica 1. Análisis comparativo de supervivencia sin amputación en ambos grupos

En el presente análisis de supervivencia se obtuvo un total de 48 amputaciones en ambos grupos, de los cuales 31 fueron del grupo A de terapia estándar (n=70) y 17 del grupo B de terapia combinada (n=68). La terapia estándar tuvo una estimación de supervivencia sin amputación de 164 días (IC 95% de 141 – 187 días) y la terapia combinada una estimación de 195 días (IC% de 176 – 214 días) con un Logrank significativo (p 0.018), lo que demuestra que existe diferencia en la supervivencia sin amputación entre una terapia y otra.

El análisis de supervivencia sin MACE se realizó solo en la etapa temprana de 30 días en 173 pacientes (Gráfico 2). Se observó un total de 7 eventos en ambos grupos, 6 de estos presentados en el grupo A (n=98) y 1 en el grupo B (n=75). La terapia estándar tuvo una estimación de supervivencia sin MACE de 28 días (IC 95% de 27 – 29 días) y la terapia combinada una estimación de 29 días (IC% de 29 – 30 días) con un Logrank significativo (p 0.049), que corrobora que existe diferencia en la supervivencia sin MACE entre una terapia y otra.



Gráfica 2. Análisis comparativo de supervivencia sin MACE en ambos grupos

18. Discusión

La enfermedad arterial periférica (EAP) es un problema de salud pública el cual afecta más de 200 millones a nivel mundial. La isquemia crónica que amenaza la extremidad (CLTI) es la etapa más avanzada de la misma y representa aproximadamente el 1-2% de todos los pacientes con enfermedad arterial periférica ⁽¹⁾. En los estudios epidemiológicos, la creciente prevalencia en la población mundial de los factores de riesgo que condicionan el desarrollo de la enfermedad arterial periférica como son la diabetes, la hipertensión, el tabaquismo y la dislipidemia, aunado a una población más longeva se creen son las condicionantes del incremento de esta patología y por consecuencia de la CLTI ⁽¹⁾.

Con la creciente investigación en este ámbito se han propuesto diferentes tratamientos para la CLTI. La terapia antitrombótica en el periodo postoperatorio es una estrategia terapéutica cuyo beneficio en los pacientes con enfermedad arterial periférica sintomática está bien establecido, ya que los pacientes sometidos a revascularización endovascular presentan un riesgo incrementado de isquemia aguda y MACE ⁽²⁾. Las guías de práctica actuales recomiendan la terapia antiplaquetaria, siendo esta el pilar del manejo farmacológico para reducir los eventos aterotrombóticos, mejorar la permeabilidad y las tasas de salvamento de extremidad posterior a procedimientos de revascularización endovascular ^(14, 15).

El presente estudio fue un análisis comparativo entre dos grupos de pacientes con CLTI que recibieron monoterapia con ácido acetilsalicílico versus terapia combinada con rivaroxabán, con la finalidad de evaluar el impacto de la terapia antitrombótica postoperatoria en relación con la morbimortalidad posterior a la revascularización endovascular. Se encontró que aquellos pacientes a los cuales se les otorgó terapia antitrombótica combinada con Rivaroxabán 2.5 mg cada 12 horas más ácido acetilsalicílico 100 mg/dl cada 24 horas existió una reducción significativa del riesgo de amputación mayor y necesidad de reintervención a 30 días y de mortalidad a los 6 meses posterior a la intervención en comparación con el grupo con monoterapia

con ácido acetilsalicílico. No se encontró diferencia significativa en cuanto a incidencia de isquemia aguda y MACE durante el seguimiento total de 6 meses.

En la literatura actual se ha identificado al sexo masculino como aquel mayormente afectado ⁽²⁾, resultado igualmente obtenido en nuestro estudio, representando el 64% de la muestra en estudio con una edad promedio mayor a 65 años en ambos grupos evaluados, demostrando la alta incidencia de esta patología en adultos mayores principalmente.

Dentro de los factores de riesgo y comorbilidades presentes en nuestra muestra, se identificó una alta prevalencia de pacientes con diabetes tipo 2 del 85%, hipertensión arterial sistémica del 84%, hábito tabáquico del 35%, enfermedad renal crónica del 21% y enfermedad coronaria con un 20%. La diabetes mellitus es bien conocida por ser una enfermedad que no solo representa uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo y la progresión de la isquemia crónica que amenaza la extremidad, si no que se asocia con la severidad de la enfermedad y otorga un riesgo incrementado de amputación mayor ^(30, 31). Sin embargo, en nuestro estudio solo se realizó estadística descriptiva de estas variables y no es posible corroborar la asociación de la diabetes con el incremento en la incidencia de amputación.

La hipertensión arterial y el tabaquismo son factores de riesgo asociados al desarrollo de la EAP, en nuestra muestra se identificó como el segundo y tercer factor de riesgo más prevalente, lo cual correlaciona con los estudios epidemiológicos descritos actualmente ⁽²⁰⁾. Por otro lado, la enfermedad renal crónica, especialmente en etapas terminales es un factor de riesgo fuertemente asociado con la pérdida de la extremidad lo cual se incrementa aún más al asociarse con diabetes mellitus. ⁽³²⁾. Así mismo en el estudio de (Cheng et al.) ⁽³³⁾ publicado en 2023 donde se evaluaron 221 pacientes con enfermedad renal crónica sometidos a revascularización infrainguinal, se encontró asociación significativa entre el grado

de enfermedad renal crónica con la severidad de las lesiones e incremento mortalidad perioperatoria y a largo plazo.

El tipo de procedimiento realizado, el segmento tratado y el tipo de dispositivos utilizados, en nuestra muestra de pacientes existió una tendencia a realizar abordajes y procedimientos con mayor complejidad técnica en los últimos años (2021 en adelante) como son los accesos retrógrados y las angioplastias de arco plantar, lo cual nos refleja varios aspectos; probablemente nos estemos enfrentando cada vez a patología más compleja aunado a la población altamente morbida y longeva con lesiones ateroscleróticas severas, por otro lado posiblemente existe un incremento en la disponibilidad de recursos en nuestro centro y además también nos refleja un posible incremento en el expertise del cirujano para el dominio de las técnicas endovasculares avanzadas, esto también pudiendo influir en los resultados postoperatorios a corto plazo.

La guía *Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia* publicada en 2019 ⁽²⁾ menciona que la tasa de amputación en pacientes con CLTI a nivel mundial es variable y oscila entre el 3.6 al 68.4 por 100 mil habitantes al año, con una tasa de amputación del 25% y una supervivencia global disminuida, dicha variabilidad probablemente asociada a diferencias étnicas, sociales, estatus socioeconómico y prevalencia de diabetes mellitus en los distintos países ⁽²⁾. En nuestro estudio se identificó una tasa de amputación a 30 días del 22.4% y del 6.7% en pacientes con monoterapia y terapia combinada respectivamente, y del 21.2% y 16.4% a los 6 meses de seguimiento posterior a la intervención, se puede observar la semejanza en la proporción de eventos en el grupo con monoterapia y la reducción de estos con rivaroxabán en comparación con lo reportado en dicha guía.

Estudios respaldan el uso de monoterapia con fármacos como el ácido acetil salicílico siendo el más utilizado por su eficacia, disponibilidad y costo efectividad ^(27,28) sin embargo en los últimos años se ha estudiado el rol de los inhibidores

directos del factor Xa, ya que los estudios clínicos han arrojado resultados prometedores en los pacientes con isquémica crónica que amenaza la extremidad. El estudio *VOYAGER PAD* ⁽³⁾ publicado por Bonaca et al. en el año 2021 ⁽³⁾ evaluó pacientes con diagnóstico de enfermedad arterial periférica sometidos a revascularización endovascular, en el que se identificó que el uso de terapia combinada con inhibidores directos del factor Xa en el periodo postoperatorio temprano disminuyó el riesgo de isquemia aguda, muerte y eventos cardiovasculares mayores en el seguimiento a corto y mediano plazo en comparación con la terapia tradicional en un 15% principalmente en los primeros 3 meses. Dichos resultados fueron consistentes con lo reportado en nuestro estudio donde se obtuvo de igual manera resultados a favor del uso de Rivaroxabán + ASA en el periodo posquirúrgico temprano principalmente en los primeros 30 días posterior a la revascularización.

En el estudio clínico aleatorizado de Morrow et al ⁽³⁵⁾ se utilizó el medicamento Vorapaxar, un potente antiagregante que antagonista directamente al receptor PAR-1, se encontró que existió una reducción significativa en los eventos adversos cardiovasculares mayores isquémicos y muerte cardiovascular en pacientes con aterosclerosis estable. En nuestro estudio se observó una tasa menor en la amputación mayor, tiempo transcurrido ante la necesidad de amputación, MACE, isquemia aguda y reintervención con el uso de un anticoagulante como el rivaroxabán como complemento del ácido acetilsalicílico tanto en la valoración a 30 días como a 6 meses, a pesar de no ser todas estadísticamente significativas.

De acuerdo con *Reinecke et. al* ⁽²⁵⁾, en su estudio obtuvieron tasas de amputación posterior a la revascularización de 12.2%, 35.2% y 67.3% a los 4 años en pacientes con Rutherford clase 4, 5 y 6 respectivamente. En nuestro estudio, de los 138 pacientes que fueron valorados durante 6 meses, 48 ameritaron amputación mayor posterior al procedimiento de revascularización, lo cual representó una tasa de amputación global del 34.7%, de los cuales 31 (22%) fueron del grupo de monoterapia y 17 (12%) pacientes de terapia combinada, esto nos habla del mejor

pronóstico en relación con la amputación en el segundo grupo de terapia antitrombótica.

En el análisis de supervivencia sin amputación, el grupo con terapia con Rivaroxaban más ASA al tener una pendiente más plana nos indica que existe una tasa de eventos más bajo y por lo tanto un mejor pronóstico en relación con la probabilidad de amputación del miembro post intervención. Además, se observa que la mayoría de los eventos de amputación ocurren a corto plazo, es decir, en los primeros 30 días posterior a la intervención. Así mismo, el análisis de supervivencia sin MACE es significativamente mejor en el grupo de terapia combinada; sin embargo solo pudo valorarse a corto plazo.

Como fortaleza del presente estudio es que en México no existe otro estudio similar que valore los 5 parámetros post intervención revisados en este estudio comparando 2 esquemas de tratamiento. Además, el tamaño de muestra a pesar de las pérdidas de seguimiento que se presentaron a lo largo de los 6 meses de evaluación se cumplió con el tamaño muestral, lo que proporciona una mayor confiabilidad para la interpretación de los resultados. Por otro lado, nuestro estudio posee limitaciones propias de un estudio retrospectivo como el sesgo de información o sesgo del recuerdo, incapacidad de controlar adecuadamente las variables de confusión y dificultad de realizar otros análisis estadísticos debido a información incompleta en expedientes.

19. Conclusiones

En los pacientes con isquemia crónica que amenaza la extremidad sometidos a revascularización endovascular, la terapia antitrombótica combinada con el uso de inhibidores del factor X más ácido acetilsalicílico durante el periodo postoperatorio es significativamente mejor a la terapia antitrombótica estándar y resulta eficaz en la reducción de la morbimortalidad, específicamente la amputación mayor, tiempo transcurrido ante la necesidad de amputación y necesidad de reintervención a 30 días y mejor tasa de mortalidad a los 6 meses posterior a la intervención en comparación con el grupo con monoterapia con ácido acetilsalicílico. La terapia antitrombótica combinada es segura ya que no se identificaron eventos adversos asociados al consumo de algún medicamento.

La identificación de mejores tratamientos para pacientes con isquemia crónica que amenaza la extremidad es importante para su manejo integral y disminución de comorbilidades e incluso para prevenir la muerte posterior a la revascularización; además, puede ayudar potencialmente a los gastos de atención médica asociados.

Los resultados de este estudio son limitados por el diseño retrospectivo del mismo, no obstante, los aspectos analizados en él pueden ser de utilidad para orientar nuestra toma de decisiones en la práctica diaria. Sin embargo, se requieren estudios prospectivos aleatorizados y con mayor volumen muestral para poder realizar conclusiones precisas.

20. Bibliografía

- (1) Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013;382:1329-40.
- (2) Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Patel MR, Fanelli F, Capell WH, Diao L, Jaeger N, Hess CN, Pap AF, Kittelson JM, Gudzi I, Mátyás L, Krievins DK, Diaz R, Brodmann M, Muehlhofer E, Haskell LP, Berkowitz SD, Hiatt WR. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med*. 2020 May 21;382(21).
- (3) Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
- (4) Writing Committee to Develop Clinical Data Standards for Peripheral Atherosclerotic Vascular Disease; Creager MA, Belkin M, Bluth EI, Casey DE Jr, Chaturvedi S, Dake MD, Fleg JL, Hirsch AT, Jaff MR, Kern JA, Malenka DJ, Martin ET, Mohler ER 3rd, Murphy T, Olin JW, Upchurch GR Jr, White CJ, Ziffer JA, Hendel RC, Bozkurt B, Fonarow GC, Jacobs JP, Peterson PN, Roger VL, Smith EE, Tcheng JE, Wang T, Weintraub WS. 2012 ACCF/AHA/ACR/SCAI/SIR/STS/SVM/SVN/SVS key data elements and definitions for peripheral atherosclerotic vascular disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Clinical Data Standards for Peripheral Atherosclerotic Vascular Disease). *Circulation*. 2012 Jan 17;125(2):395-467.
- (5) Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007; 45 Suppl S:S5.
- (6) Kodama A, Meecham L, Popplewell M, Bate G, Conte MS, Bradbury AW. Editor's Choice - Relationship Between Global Limb Anatomic Staging System (GLASS) and Clinical Outcomes Following Revascularisation for Chronic Limb Threatening Ischaemia in the Bypass Versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL)-1 Trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2020 Nov;60(5):687-695.
- (7) Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286:1317.
- (8) Wolfe JH, Wyatt MG. Critical and subcritical ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 13:578.

- (9) Shirasu T, Takagi H, Gregg A, et al. Predictability of the Global Limb Anatomic Staging System (GLASS) for Technical and Limb Related Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2022; 64:32.
- (10) Predictors of Wound Healing Following Revascularization for Chronic Limb-Threatening Ischemia.
- (11) Cheng et. han, k.h., Kim, D., Koo, B. K., Lee, H., Lee, J. M., Kim, H. S., Yang, H. M., et al. (2021). The addition of cilostazol to rivaroxaban-based antithrombotic therap.
- (12) Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg*. 2019 Jan;69(6S):3S-125S.
- (13) Norgren L, Patel MR, Hiatt WR, Wojdyla DM, Fowkes FG; EUCLID Investigators. Outcomes of patients with critical limb ischemia in the EUCLID trial. *J Vasc Surg*. 2019 Jul;70(1):207-17.
- (14) Tawfick WA, Elsakka AMA, Elzahaf RAM. A meta-analysis of endovascular versus surgical revascularization for chronic lower limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2018;68(6):1864-1874.e2. doi: 10.1016/j.jvs.2018.03.425.
- (15) "The ankle-brachial index and the likelihood of leg revascularization due to nonhealing wounds: a cohort study" publicado en el *Journal of Vascular Surgery* en 2010.
- (16) Fanari Z, Malodiya A, Weiss SA, Hammami S, Kolm P, Weintraub WS. Long-term use of dual antiplatelet therapy for the secondary prevention of atherothrombotic events: meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Revasc Med* 2017;18:10-5.
- (17) Whayne TF. A review of the role of anticoagulation in the treatment of peripheral arterial disease. *Int J Angiol* 2012;21: 187-94.
- (18) Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo- controlled trial. *Lancet* 2018;391:219-29.
- (19) CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
- (20) Liang Y, Zhu J, Liu L, Anand SS, Connolly SJ, Bosch J, Guzik TJ, O'Donnell M,

- Dagenais GR, Fox KA, Shestakovska O, Berkowitz SD, Muehlhofer E, Keller L, Yusuf S, Eikelboom JW; COMPASS Investigators. Efficacy and safety of rivaroxaban plus aspirin in women and men with chronic coronary or peripheral artery disease. *Cardiovasc Res.* 2021 Feb 22;117(3):942-949. doi: 10.1093/cvr/cvaa100. Erratum in: *Cardiovasc Res.* 2021 May 25;117(6):1577.
- (21) Kaplovitch E, Eikelboom JW, Dyal L, Aboyans V, Abola MT, Verhamme P, Avezum A, Fox KAA, Berkowitz SD, Bangdiwala SI, Yusuf S, Anand SS. Rivaroxaban and Aspirin in Patients With Symptomatic Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Subanalysis of the COMPASS Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2021 Jan 1;6(1):21-29.
 - (22) Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
 - (23) Reinecke H, Unrath M, Freisinger E, Bunzemeier H, Meyborg M, Lüders F, Gebauer K, Roeder N, Berger K, Malyar NM. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence. *Eur Heart J.* 2015 Apr 14;36(15):932-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehv006. Epub 2015 Feb 2. PMID: 25650396.
 - (24) Simons JP, Schanzer A, Flahive JM, et al. Survival prediction in patients with chronic limb-threatening ischemia who undergo infrainguinal revascularization. *J Vasc Surg* 2019; 69:137S.
 - (25) Ward R, Dunn J, Clavijo L, Shavelle D, Rowe V, Woo K. Outcomes of critical limb ischemia in an urban, safety net hospital population with high Wifl amputation scores. *Ann Vasc Surg* 2017;38:84-9.
 - (26) Reinecke H, Unrath M, Freisinger E, Bunzemeier H, Meyborg M, Lüders F, et al. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence. *Eur Heart J* 2015;36:932-8.
 - (27) Marston WA, Davies SW, Armstrong B, Farber MA, Mendes RC, Fulton JJ, et al. Natural history of limbs with arterial insufficiency and chronic ulceration treated without revascularization. *J Vasc Surg* 2006;44:108-14.}
 - (28) CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39
 - (29) Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-

CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.

- (30) Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of lower- extremity amputations in a diabetic population. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 1999;22:951-9.
- (31) Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE study. *Diabetologia* 2008;51:747-55.
- (32) Duff S, Mafilios MS, Bhounsule P, Hasegawa JT. The burden of critical limb ischemia: A review of recent literature. *Vascular health and risk management*. 2019;15:187–208 [PubMed: 3130868
- (33) Cheng TW, Farber A, Kalish JA, King EG, Rybin D, Siracuse JJ. The Effect of Chronic and End-Stage Renal Disease on Long-Term Outcomes after Infrainguinal Bypass. *Ann Vasc Surg*. 2023 May 5:S0890-5096(23)00241-8. doi: 10.1016/j.avsg.2023.04.020. Epub ahead of print. PMID: 37149216.
- (34) Petzold T, Thienel M, Dannenberg L, Mourikis P, Helten C, Ayhan A, M'Pembele R, Achilles A, Trojovky K, Konsek D, Zhang Z, Regenauer R, Pircher J, Ehrlich A, Lüsebrink E, Nicolai L, Stocker TJ, Brandl R, Röschenthaler F, Strecker J, Saleh I, Spannagl M, Mayr CH, Schiller HB, Jung C, Gerdes N, Hoffmann T, Levkau B, Hohlfeld T, Zeus T, Schulz C, Kelm M, Polzin A. Rivaroxaban Reduces Arterial Thrombosis by Inhibition of FXa-Driven Platelet Activation via Protease Activated Receptor-1. *Circ Res*. 2020 Feb 14;126(4):486-500. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315099. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31859592.
- (35) Ossovskaya VS, Bunnett NW. Protease-activated receptors: contribution to physiology and disease. *Physiol Rev*. 2004;84:579–621. doi: 10.1152/physrev.00028.2003.
- (36) Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, Fox KA, Lipka LJ, Liu X, Nicolau JC, Ophuis AJ, Paolasso E, Scirica BM, Spinar J, Theroux P, Wiviott SD, Strony J, Murphy SA; TRA 2P–TIMI 50 Steering Committee and Investigators. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012 Apr 12;366(15):1404-13. doi: 10.1056/NEJMoa1200933. Epub 2012 Mar 24. PMID: 22443427.