

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACION



INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES  
DEL ESTADO

**“DETERMINAR BENEFICIOS DEL USO DE RIVAROXABAN EN PACIENTES  
CON TROMBOSIS VENOSA ASOCIADO CON NEOPLASIAS MALIGNAS”**

TRABAJO DE TESIS QUE PRESENTA:

DR VICTOR CONTRERAS LIMA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DEL CURSO DE SUBESPECIALIDAD EN  
MEDICINA

ANGIOLOGIA, CIRUGIA VASCULAR Y ENDOVASCULAR

ASESOR DE TESIS

DR NEFTALI RODRIGUEZ RAMIREZ

AGOSTO 2013



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## **AGRADECIMIENTOS:**

Al ser supremo que me permite adquirir y compartir día a día los conocimientos de esta tan noble y grandiosa profesión.

A mis padres Antonia y Víctor que gracias a su amor y apoyo puedo ejercer con gran alegría, todo los valores que han inculcado en mi y poder ser reflejo de ellos para con mis pacientes. Dios los bendiga hoy y siempre.

A mis hermanos: Paty, Oscar, Cecy, Nohemi, Evita, Joel y Sary, quienes me han exhortado con ímpetu y sobre todo sentir su hermandad cálida. Los quiero hermanos

Sobre todo a mi maravillosa esposa que ha tenido la paciencia, la fortaleza y templanza para estar conmigo en este camino arduo y de gran sacrificio.

Vianey te amo.

**DEDICATORIA:**

Con gran amor para mi hijo Víctor Fernando quien es mi mayor inspiración y el mejor regalo que me pudo dar Dios.

Con respeto y admiración a cada uno de mis maestros, los cuales han compartido sus conocimientos con la tenacidad que caracteriza a cada uno de ellos.

## Índice

	Página
Presentación .....	1
Agradecimiento .....	2
Dedicatoria .....	3
Índice .....	4
Definición del problema .....	5
Antecedentes .....	7
Justificación .....	12
Hipótesis .....	13
Objetivo General .....	14
Objetivos Específicos .....	14
Diseño .....	15
Definición de las medidas de observación .....	15
Definición del grupo control .....	15
Criterios de Inclusión .....	16
Criterios de exclusión .....	16
Criterios de Eliminación .....	16
Definición de variables .....	17
Selección de fuentes, métodos técnicos .....	17
Prueba piloto .....	17
Definición del plan de procesamiento .....	18
Consideraciones éticas .....	18
Consideraciones de bioseguridad .....	18
Programa de trabajo .....	19
Recursos humanos .....	20
Recursos materiales .....	20
Recursos financieros .....	20
Difusión .....	20
Resultados .....	21
Discusión .....	26
Conclusiones .....	29
Anexos .....	31
Bibliografía .....	35

## Definición del problema

La enfermedad tromboembólica venosa asociada al cáncer es una patología de suma importancia debido al impacto que se genera en la calidad de vida de los pacientes así como las diversas complicaciones agudas y/o crónicas, siendo la trombosis venosa profunda aguda y el síndrome posttrombótico por su elevada morbilidad los que despiertan la inquietud de este estudio debido al uso de anticoagulantes que requieren de una constante monitorización de tiempos de coagulación a los que se ven sometidos los pacientes por el uso de antagonistas de vitamina k para mantener una adecuada anti coagulación en el manejo ambulatorio.

El mecanismo de acción de Rivaroxaban, es un inhibidor altamente selectivo y directo del factor Xa. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación, inhibiendo tanto la formación de trombina como la formación de trombos. El Rivaroxaban no inhibe la trombina (factor II activado) y no se han demostrado efectos sobre las plaquetas.

Después de una dosis oral de 10 mg la biodisponibilidad absoluta de Rivaroxaban es elevada (80% - 100%). El fármaco se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas (Cmax) de 2 a 4 horas después de la ingestión de la dosis.

La ingesta de alimentos con Rivaroxaban (a la dosis de 10 mg) no afecta la Cmax. El Rivaroxaban presenta una farmacocinética lineal hasta unos 15 mg administrados una vez al día. A dosis más altas, Rivaroxaban muestra una disminución de la absorción con una reducción dosis-dependiente de la biodisponibilidad y de la tasa de absorción. Este efecto es más marcado en ayuno que después de la ingesta de alimentos.

La variabilidad de la farmacocinética de Rivaroxaban es moderada; con una variabilidad interindividual (CV %) entre el 30 y el 40%, excepto el día de la intervención quirúrgica y el siguiente día, cuando la variabilidad de la exposición es alta (70%).

Aproximadamente el 60-70% de la dosis de Rivaroxaban se metaboliza eliminándose por igual por vía urinaria y fecal. El 30% se elimina inalterado por vía renal. El Rivaroxaban es metabolizado mediante el CYP3A4, el CYP2J2 y así como mediante otros mecanismos independientes del CYP. Las principales vías de biotransformación son la degradación oxidativa de la porción de morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amida.

No se recomienda el uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina  $< 15$  ml/min. El Rivaroxaban se debe utilizar con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min.

En cuanto a contraindicaciones y precauciones, El Rivaroxaban está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes de la fórmula. También está contraindicado en las hemorragias activas, clínicamente significativas y en las hepatopatías, asociadas a coagulopatía y a riesgo clínicamente relevante de hemorragias

En los pacientes con riesgo de hemorragias se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos de complicaciones hemorrágicas después del inicio del tratamiento. Esto puede hacerse mediante exámenes físicos periódicos de los pacientes, una observación estrecha del drenaje de las heridas y determinaciones periódicas de hemoglobina. Cualquier disminución inexplicada de la hemoglobina o de la presión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado

La sobredosis después de la administración de Rivaroxaban puede causar complicaciones hemorrágicas debido a sus propiedades farmacodinámicas. No se dispone de un antídoto específico que antagonice el efecto farmacodinámico del Rivaroxaban. Puede considerarse el uso de carbono activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por Rivaroxaban.

Se administra por vía oral, se considera como medicamento ambulatorio en el seguimiento de las patologías asociadas con neoplasias sin necesidad de monitorización y determinar así el valor estadístico, ya que hay pocos estudios que describan el uso de este medicamento asociado con la patología neoplásica como manejo ambulatorio.

## **Antecedentes.**

La fisiopatología de la trombosis asociado con cáncer es compleja y multifactorial, resultado de una combinación detrimental de las propiedades intrínsecas de las células tumorales, intervenciones terapéuticas, enfermedad severa prolongada, interacciones directas con las vías de coagulación, estasis venosa y lesión endotelial.<sup>3</sup>

Investigadores identifican algunas posibles explicaciones moleculares como el incremento de citocinas inflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 1), alteración en los niveles mediados por oncogenes como el activador inhibidor de plasminógeno 1.<sup>3</sup>

Tres hipótesis más estudiadas son el factor tisular, pro coagulante cancerígeno y mucina. Múltiples factores extrínsecos se involucran en el desarrollo de trombosis venosa como son quimioterapia, radiación, cirugía, compresión directa de vena por presencia de tumor, inmovilización, uso de catéteres.<sup>3</sup>

Los mecanismos asociados a tromboembolismo venoso asociado con cáncer son: 1. Estado de hipercoagulabilidad: Factor tisular, pro coagulante de cáncer, mucina de carcinoma, citocinas inflamatorias. 2. Lesión endotelial: radiación, catéter venoso central, quimioterapia. 3. Estasis venosa: cirugía, compresión vascular por tumor, encamamiento prolongado.<sup>3</sup>

La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y el Colegio Americano de Cirujanos Cardiorráquicos recomiendan en pacientes con cáncer hospitalizados deben ser considerados candidatos para profilaxis con tratamiento farmacológico para tromboembolismo venoso en ausencia de sangrado u otras contraindicaciones.<sup>3</sup>

Históricamente el uso de heparina no fraccionada ha sido un buen tratamiento debido a su corta vida media y en caso dado puede ser revertida, en caso de cirugía o procedimientos invasivos asociados con moderado y alto riesgo de sangrado y en caso de uso de antagonistas de vitamina k estos deben ser suspendidos 4-5 días previos a cirugía. Se estima que la suspensión de la anticoagulación dentro del primer mes de tratamiento se presenta hasta en 40% de recurrencia de tromboembolismo y al tercer mes en un 10%.<sup>1</sup>

La meta de una adecuada anticoagulación es reducir la incidencia de secuelas crónicas incluyendo síndrome postrombótico, hipertensión pulmonar secundaria a tromboembolia pulmonar crónica y tromboembolismo recurrente. Arriba de un 25% de pacientes con tromboembolismo crónico tienen resistencia a la heparina, arbitrariamente definido como un requerimiento mayor a 35000 UI de heparina no fraccionada al día. El tratamiento inicial comprende de 5 a 10 días para ser efectivo y posteriormente el uso de un antagonista de la vitamina k.<sup>2</sup>

La incidencia de trombosis venosa profunda es de 0.5 por 1000 personas al año, afecta aproximadamente a 2 millones de personas de los cuales 600 000 sufren embolismo pulmonar. Se ha comparado el uso de medias de compresión graduada y heparina de bajo peso molecular donde hay una reducción del riesgo de desarrollo de trombosis venosa profunda de 44% contra 68 a 76% respectivamente. La iniciación de una trombosis venosa resulta de una hipoxia endotelial local y subsecuente daño a la pared del vaso. El trombo eventualmente es lisado o recanalizado durante el segundo o tercer mes de seguimiento.<sup>4</sup>

Con el apoyo de ultrasonido doppler color se evalúan las venas por la presencia de espontaneidad, fascismo, dirección y aumentación del flujo. El flujo venoso normal es respirofásico. La compresión venosa es el mejor método por ultrasonido para la detección de trombosis venosa profunda aguda



teniendo una sensibilidad de 95% y especificidad de 98%. Solo el 20% de las trombosis se lisan y se resuelven por completo <sup>4</sup>

Los pacientes con cáncer desarrollan trombosis por múltiples razones, el tumor expresa proteínas procoagulantes, activación de factor tisular, activación de la cascada de coagulación así como altos niveles de citocinas inflamatorias, se estima que la cirugía de tumores cerebrales tiene hasta 60% de probabilidad de desarrollar trombosis venosa. En caso de embolismo pulmonar los pacientes refieren dolor torácico de horas a días, un tercio de pacientes desarrollara hemoptisis, síncope de 10 a 20%, taquipnea de 70 a 92% e infiltrado no específico en la radiografía de tórax de 50 a 70%. Los pacientes con cáncer tratados con warfarina tienen 2 a 3 veces más riesgo de sangrado y re trombosis comparado con pacientes que no tienen cáncer. <sup>5</sup>

Sin profilaxis una trombosis venosa ocurre aproximadamente en un 20% de todas las cirugías mayores, asociándose de 1 a 2% con embolismo, siendo las cirugías ortopédicas hasta en un 50%. El incremento en el riesgo trombótico incluye edad, cáncer, inmovilización prolongada, tromboembolismo venoso previo, infarto al miocardio, falla cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad inflamatoria crónica y enfermedad infecciosa aguda. Los hallazgos en el examen físico depende de la extensión de la obstrucción así como el grado de inflamación incluyendo dolor, eritema, hinchazón que involucre la extremidad. <sup>6</sup>

Algunos pacientes con trombosis tienen un estado hipercoagulable como desorden inherente, desorden adquirido o mixto. Considerando como disminución de la función, deficiencia de antitrombina, proteína C y S, y aumento de la función como factor V de Leiden, protrombina F11G20210A. En desorden adquirido obesidad, cáncer en un 25% de los pacientes, tromboembolismo previo, embarazo, puerperio, terapia hormonal, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. <sup>7</sup>

Varias condiciones médicas importantes son asociadas con trombosis incluyendo coagulación intravascular diseminada, malignidad, síndrome nefrótico, trombocitopenia inducida por heparina, hemoglobinuria paroxística nocturna, lupus eritematoso sistémico, policitemia vera, trombocitemia esencial, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn y síndrome de Behcet. Una condición hipercoagulable es ahora identificable por laboratorio en la mayoría de los casos, particularmente en pacientes con historia familiar y/o trombosis recurrente. <sup>8</sup>

El cáncer puede activar el sistema de coagulación, conocido esto desde 1823 cuando Bouillaud describió 3 pacientes con cáncer y trombosis venosa. Las células cancerosas pueden expresar varias proteínas de coagulación, activando el sistema de coagulación a diversos niveles. El factor tisular inicia este sistema, expresado por varios tipos de cáncer, citocinas y factor de necrosis alfa son secretados por células cancerosas activando monocitos y macrófagos. <sup>9</sup>

La heparina es bien sabido el efecto anticoagulante en la inhibición de trombina y formación de fibrina, estos últimos son importantes para el crecimiento y progresión del cáncer. En suma estos efectos anticoagulantes se relacionan con los efectos antimetastásicos. Un mecanismo es la interferencia con la interacción entre cáncer y plaquetas. Otro efecto es la inhibición de la heparanasa, disminuyendo la invasión del cáncer así como angiogénesis y metástasis. La heparanasa está relacionada con cáncer de mama, colon, ovario, páncreas, pulmonar de células no pequeñas, mieloma y leucemia. <sup>9</sup>

El evento inicial de trombosis es típicamente el desarrollo de nidos pequeños de trombos en uno o más valvas de las venas de la extremidad inferior especialmente en la íntima. En cada trombosis que

ocurre el proceso de resolución es iniciado por los siguientes mecanismos: fibrinólisis por enzimas del plasma, de horas a días y organización que va de 7 a 10 días.<sup>10</sup>

Desde los años 1940's, los antagonistas de la vitamina K eran los únicos disponibles para tratamiento a largo plazo de trombosis venosa o arterial, en la última década nuevas clases de anticoagulantes orales han surgido como son los inhibidores directos de trombina y de factor Xa como alternativas a las heparinas e inhibidores de vitamina K.<sup>11-12</sup>

Rivaroxaban fue comparado con heparina de bajo peso molecular para la prevención de tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a cirugía de cadera y rodilla (estudios RECORD 1, 2, 3, 4) demostrando eficacia y tolerancia similar a la heparina de bajo peso molecular sin ser inferior a esta última. Se tiene evidencia con uso de Rivaroxaban en trombosis arteriales en los ensayos ROCKET AF en fibrilación atrial no valvulares comparando warfarina y Rivaroxaban así como en el ensayo ATLAS ACS TIMI 46 para síndrome coronario donde comparan Rivaroxaban y aspirina o aspirina con tienopiridina. Donde Rivaroxaban demuestra eficacia y seguridad.<sup>12</sup>

La trombina es la enzima clave efectora responsable para el paso final en la formación del trombo, porque juega un rol central en la generación del trombo, propagación y estabilización. La trombina puede ser inhibida directa o indirectamente. Se menciona al dabigatran como inhibidor directo de trombina con biodisponibilidad vía oral con la forma activa etexilato de dabigatran, este agente se excreta vía renal, con metabolismo en sistema de la enzima CYP450. Su vida media de 14 a 17 horas. En los estudios RE-MODEL, RE-MOBILIZE y RE-NOVATE se concluye que dabigatran no fue inferior comparado con enoxaparina en la prevención de tromboembolismo venoso en relación con cirugía de reemplazo de cadera y rodilla, sin llevar monitoreo en la anticoagulación.<sup>13</sup>

Un tercio de todos los casos de tromboembolismo venoso ocurre en los 3 meses posteriores a hospitalización, un 10% se relaciona con mortalidad hospitalaria. El síndrome posttrombótico ocurre en aproximadamente un tercio de pacientes con trombosis venosa profunda sintomática. La embolia pulmonar es considerada la causa prevenible más común de mortalidad hospitalaria. Los pacientes con cáncer tienen hasta 6 veces más riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso que los pacientes sin cáncer, los adenocarcinomas de abdomen, pelvis y tumores cerebrales confieren una fuerte asociación con tromboembolismo venoso.<sup>14</sup>

El síndrome de vena cava superior es una complicación común de malignidad, especialmente en el cáncer pulmonar y linfoma, su frecuencia depende de la malignidad, aproximadamente del 2 al 4% de todos los pacientes con cáncer pulmonar desarrollan este síndrome en el transcurso de la enfermedad y del 2 al 4% en linfoma no Hodgkin. Cáncer pulmonar y linfoma juntos son responsables de más del 90% de causas malignas en el síndrome de vena cava superior. La sobrevida de estos pacientes va de 1.5 a 9.5 meses.<sup>15</sup>

Durante los años 1970's y 1980's se describieron pequeñas series de casos donde se describían la asociación entre eventos trombóticos, pérdidas fetales y un anticoagulante lúpico circulante sin lupus eritematoso sistémico. El espectro de manifestaciones clínicas es amplio, porque los procesos trombóticos pueden incluir vasos venosos y arteriales de cualquier tamaño y de cualquier órgano. Varios antígenos son descritos incluyendo glicoproteína beta 2, protrombina, complejo de proteína C, anexina A5, factores de coagulación VII, XI, XII y proteínas del sistema fibrinolítico. Se recomienda anti coagulación oral a base de antagonistas de la vitamina k.<sup>16</sup>

El uso de un anticoagulante oral antagonista de vitamina K como lo es warfarina, toma varios días en que ocurra su efecto, requieren de un tratamiento coadyuvante como lo es una heparina de bajo peso molecular.<sup>17</sup>

En el estudio EINSTEIN PE se describe el uso de Rivaroxaban con dosis fija el cual mostro ser efectivo como terapia anticoagulante estándar para el tratamiento de trombosis venosa profunda, sin la necesidad de la monitorización de laboratorio de control, incluyéndose 4832 pacientes con embolismo pulmonar con/sin trombosis venosa profunda, se comparo a dosis de 15 mg 2 veces al día por 3 semanas seguido por 20 mg al día versus tratamiento estándar de heparina de bajo peso molecular seguido de un antagonista de vitamina K por 3, 6 y 12 meses. Demostrando que el medicamento resulto no ser inferior al tratamiento estándar como tratamiento inicial o a largo plazo en el tratamiento de embolismo pulmonar.<sup>18</sup>

En el estudio EINSTEIN se describe a dosis fija el uso de Rivaroxaban para el tratamiento de trombosis venosa profunda y para continuación del tratamiento, sin la necesidad de monitoreo de laboratorios. A dosis de 15 mg 2 veces al día por 3 semanas seguidos de 20 mg al día de Rivaroxaban comparado con heparina de bajo peso molecular seguido de antagonista de vitamina K por 3, 6 y 12 meses en etapa aguda y tromboembolismo sintomático, donde se incluyeron 3449 pacientes demostrando una eficacia no inferior al tratamiento estándar. Y en el estudio continuado con placebo demostró una eficacia superior.<sup>19</sup>

Algunos estudios han demostrado que la presencia de cáncer activo o condiciones trombofílicas donde persisten factores de riesgo para recurrencia de trombosis venosa profunda, subsecuentemente los pacientes adoptan periodos largos de anti coagulación, a pesar de un tratamiento efectivo todavía de un 5 a 7% presentan trombosis venosa profunda durante la heparinización y/o el tratamiento subsecuente a 3 meses de anti coagulación oral.<sup>20</sup>

El manejo de la trombosis en pacientes con cáncer ha cambiado significativamente en la última década. Esto es particularmente debido a un mejor entendimiento de la fisiopatología, la historia natural, y la respuesta terapéutica de la enfermedad a la anti coagulación. Dentro de los nuevos anticoagulantes orales incluyendo dabigatran y Rivaroxaban han mostrado ser comparables con warfarina en eficacia y seguridad, pero pocos pacientes con cáncer han sido enrolados en estudios. Estos nuevos agentes son alternativas atractivas, porque ellos no requieren de monitoreo con laboratorios y tienen mínima interacción con otras drogas.<sup>21</sup>

Se considera dentro de las reacciones significativas y/o adversas del Rivaroxaban, del 1 al 10% de los pacientes en los siguientes sistemas. Cardiovascular: edema periférico (<6%), sistema nervioso central: mareos (<6%), dolor de cabeza (3 a 5%), fiebre (1 a 3%), fatiga (<3%), sincope (<2%), Dermatológicos: hematomas (3%), prurito (<2%), rash (2%), ampollas (1%). Gastrointestinales: Diarrea (<5%), estreñimiento (<3%), dolor abdominal (<2%), nauseas (1% a 3%), dispepsias (<2%), vómitos (<2%), dolor orofaríngeo (<1%), dolor de muelas (<1%). Genitourinario: Hematuria (<4%), infección del tracto urinario (<1%). Hematológicos: sangrado (fibrilación auricular: 21% [importante 6%]; profilaxis de la TVP: 5 a 6% [importante <1%]; tratamiento TVP 6 a 10% [importante 1%]), hematoma (<3%), anemia (1% a 3%). Locales: secreción de la herida (<3%). Neuromuscular y esquelético: espasmos musculares dolor en las extremidades (<5%), dolor de espalda (<4%), artrosis (<2%). Respiratorio: epistaxis (4 a 10%), hemoptisis (<1%), sinusitis (<1%)

<1% (Limitado a importantes o potencialmente mortales): agranulocitosis, aumento de fosfatasa alcalina, dermatitis alérgica, elevación de la amilasa, reacción anafiláctica, choque anafiláctico, angioedema, elevación BUN, colestasis, hepatitis citotóxica, elevación de creatinina, disuria, equimosis, hemorragia mortal, hemorragia gastrointestinal, hematoma (epidural / subdural),

hemiparesia, disminución de la hemoglobina ( $\geq 2$  g / dl), hemorragia (cerebral / retroperitoneal), hipersensibilidad, hipotensión, hemorragia intracraneal, hemorragia intraocular, ictericia, aumento de LDH, aumento de lipasa, menorragia, dolor, hemorragia pulmonar (con y sin bronquiectasias), hemorragia retroperitoneal, síndrome de Stevens-Johnson, taquicardia, trombocitosis, trombocitopenia ( $<100\ 000/\text{mm}^3$  o  $>50\%$  línea de base), urticaria, xerostomía<sup>22</sup>

La dosis indicada de Rivaroxaban es 15 mg vía oral cada 12 hrs por 21 días y posteriormente 20 mg vía oral cada 24 hrs en el seguimiento de trombosis venosa asociada con proceso neoplásico. En Estudio ENSTEIN PE se considera a pacientes con cáncer en el 4.7%. En el EINSTEIN se considera a pacientes con cáncer en el 6.8% y en EINSTEIN CONTINUADO con 4.7%.<sup>18-19</sup>

En el estudio de tratamiento de extensión en tromboembolismo venoso de Apixaban se aleatorizaron a 2482 pacientes donde se presentó un tromboembolismo recurrente y muerte en 73 de 829 pacientes, quienes recibieron placebo comparado con 14 de 840 pacientes quienes recibieron Apixaban de 2.5 mg y 14 de 813 pacientes quienes recibieron Apixaban de 5 mg. Con tasas de sangrado mayor de 0.5% en placebo, 0.2% en el grupo de Apixaban de 2.5 mg y 0.1% en el grupo de Apixaban 5 mg. Con tasas de mortalidad de 1.7% en placebo, 0.8% en pacientes con Apixaban de 2.5 mg y 0.5% en grupo control con Apixaban 5 mg. En este estudio se capturaron pacientes con cáncer y se manejo con Apixaban 2.5 mg a 15 pacientes, con 5 mg a 9 pacientes y con placebo a 18 pacientes. 1.8, 1.1 y 2.2% respectivamente.<sup>23</sup>

## **Justificación**

En la asociación de cáncer y enfermedad tromboembólica, se describirá los beneficios que aporta la aplicación de anticoagulante Rivaroxaban vía oral, un inhibidor a nivel de factor Xa (activado) de la cascada de coagulación, a dosis de 15 mg vía oral cada 12 horas por 21 días y posteriormente 20 mg vía oral cada 24 hrs como manejo ambulatorio sin necesidad de monitorización (tiempos de coagulación) en la anticoagulación, lo anterior con base en los estudios EINSTEIN, EINSTEIN PE Y EINSTEIN CONTINUADO. En seguimiento con ultrasonidos venosos teniendo un basal al momento de la captación del paciente siendo este positivo con trombosis venosa para valorar la evolución de dichos pacientes a 3 y 6 meses y describir si hay recanalización total, recanalización parcial o no hay recanalización del segmento venoso afectado.

## **Hipótesis**

Hipótesis Afirmativa: Habrá recanalización total del sistema venoso afectado con aplicación de Rivaroxaban, un anticoagulante que actúa como inhibidor del factor Xa (activado) de la cascada de coagulación, a dosis de 15 mg vía oral cada 12 hrs por 21 días y posteriormente dosis de 20 mg vía oral cada 24 hrs, con seguimiento a 3 y 6 meses con ultrasonido doppler venoso control.

Hipótesis nula: No habrá recanalización del segmento venoso afectado o recanalización parcial con aplicación de Rivaroxaban, un anticoagulante que actúa como inhibidor del factor Xa (activado) de la cascada de coagulación, a dosis de 15 mg vía oral cada 12 hrs por 21 días y posteriormente 20 mg vía oral cada 24 hrs, con seguimiento a 3 y 6 meses con ultrasonido doppler venoso control.

## **Objetivo General**

Conocer la evolución y determinar los beneficios del uso de Rivaroxaban un anticoagulante que actúa como inhibidor del factor Xa (activado) de la cascada de coagulación, en pacientes con trombosis venosa asociada con neoplasias malignas en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado.

## **Objetivos Específicos:**

- 1) Establecer la evolución clínica en el síndrome posttrombótico con el uso de Rivaroxaban, un anticoagulante que actúa como inhibidor del factor Xa (activado) de la cascada de coagulación.
- 2) Realizar objetivamente el seguimiento con estudios de imagen (ultrasonido doppler dúplex venoso), con base o en comparación con ultrasonido venoso basal (positivo a trombosis venosa) y describir si existe recanalización total, recanalización parcial o no hay recanalización del segmento venoso afectado.
- 3) Describir si existen complicaciones como re trombosis, sangrado o embolismo pulmonar con el uso de Rivaroxaban, un anticoagulante que actúa como inhibidor del factor Xa (activado) de la cascada de coagulación.

## **Diseño**

Se realizara un estudio prospectivo con intervención, cuasi experimental, descriptivo, longitudinal y unicéntrico en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del Instituto de Seguridad Social al servicio de los trabajadores del Estado (ISSSTE), Que acudan a la consulta externa, en hospitalización y admisión continua vía interconsulta entre los meses de Julio 2012 a Diciembre del 2012. Con diagnostico confirmado de cáncer en cualquier etapa clínica.

Además se continuara seguimiento de estos casos en la consulta externa a tres y seis meses con ultrasonido doppler dúplex venoso control. Teniendo un ultrasonido basal con reporte positivo a trombosis venosa iniciándose la dosis de 15 mg vía oral cada 12 hrs por 21 días y posteriormente 20 mg vía oral cada 24 hrs por 6 meses con el uso Rivaroxaban, un anticoagulante que actúa como inhibidor del factor Xa (activado) de la cascada de coagulación, considerando la presencia de recanalización total, recanalización parcial o no recanalizados con el uso Rivaroxaban.

## **Definición de las unidades de Observación**

Se obtendrá información con base en Hoja de recolección de datos al momento de la captación del paciente así como en el seguimiento a 3 y 6 meses como nombre, edad, tipo de cáncer, ultrasonido basal y control con presencia de recanalización total, recanalización parcial o no recanalización. Presencia o no de sangrado, embolia pulmonar, re trombosis venosa o en caso dado defunción del paciente. (Ver anexo 2)

## **Definición del grupo control**

Mismo grupo como control con ultrasonido doppler venoso basal, a 3 y 6 meses.



### **Criterios de Inclusión**

Paciente portador de neoplasia maligna en cualquier etapa clínica

Derechohabiente

Sexo indistinto

Reporte de ultrasonido doppler dúplex positivo a trombosis venosa profunda o superficial

Mayores de 18 años

### **Criterios de Exclusión**

Defunción en el periodo de seguimiento a 3 y 6 meses

Pacientes que no cumplan con ultrasonido control

Pacientes con mal apego a manejo ambulatorio, mal toma de medicamento a dosis indicada

### **Criterios de Eliminación**

Pacientes con deseo de retiro del estudio

Existencia de contraindicación para anticoagulación

## **Definición de Variables y unidades de medida**

Variable independiente:

Edad, cuantitativa, discreta.

Sexo, cualitativa, nominal.

Tipo de neoplasia maligna en cualquier etapa clínica TNM, cualitativa, ordinal.

Variable dependiente:

Grado de recanalización venosa con apoyo de ultrasonido doppler venoso, total, parcial o nula, cualitativa, ordinal.

Sangrado sí o no, dicotómico

Embolia pulmonar sí o no, dicotómico

Re trombosis sí o no, dicotómico

## **Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información**

Recolección de datos en la consulta externa de Angiología y Cirugía vascular, área de hospitalización y admisión continua adultos del Hospital “CMN 20 de Noviembre” de los pacientes con diagnóstico de trombosis venosa asociado con neoplasia maligna. Previo consentimiento informado y normas de seguridad se realizara en el área designada como radiología e imagenología, con uso de ultrasonido Philips los hallazgos reportados serán registrados en hoja de recolección de datos.

## **Prueba piloto**

No aplica

## **Definición del plan de procesamiento y presentación de la información**

El procesamiento de los datos se realizara mediante uso del sistema Excel, Word y Power Point para las graficas. Reporte de ultrasonidos por el servicio de radiología e imagenologia  
Reporte estadístico descriptivo, ya sea con Chi cuadrada o  $t$  de student

## **Consideraciones Éticas**

Se respetara lo señalado en la Ley General de Salud para la investigación clínica.  
Los datos se conservarán en confidencialidad y anonimato  
Respetar decisión tomada por el paciente

## **Consideraciones de Bioseguridad**

No aplica

## Programa de Trabajo

	JUL-AGO	SEP-OCT	NOV-DIC	ENE-FEB
Presentación del protocolo	X			
Aprobación del protocolo	X			
Recopilación de la información	x	X	X	X
Análisis de los resultados		x	x	x
Presentación de los resultados preliminares			x	x
Presentación de tesis				x

## **Recursos Humanos**

Dr. Nefalí Rodríguez Ramírez Investigador principal encargado del asesoramiento, vigilancia y análisis de la información en todos los procesos. Tiempo completo.

Dr. Víctor Contreras Lima Residente de 3er año de Angiología, Investigador responsable. Tiempo completo.

## **Recursos Materiales**

Consulta externa del servicio de Angiología y cirugía Vascular, área de hospitalización y admisión continua adultos. CMN 20 de Noviembre, ISSSTE

Ultrasonido Doppler Dúplex Philips, del servicio de radiología e imagenología del CMN 20 de Noviembre. ISSSTE

Computadora de escritorio para procesamiento de los resultados

## **Recursos Financieros**

Ninguno

## **Difusión**

Tesis para obtener el diploma de subespecialidad de Angiología y Cirugía Vascular. Dr. Víctor Contreras Lima

## RESULTADOS:

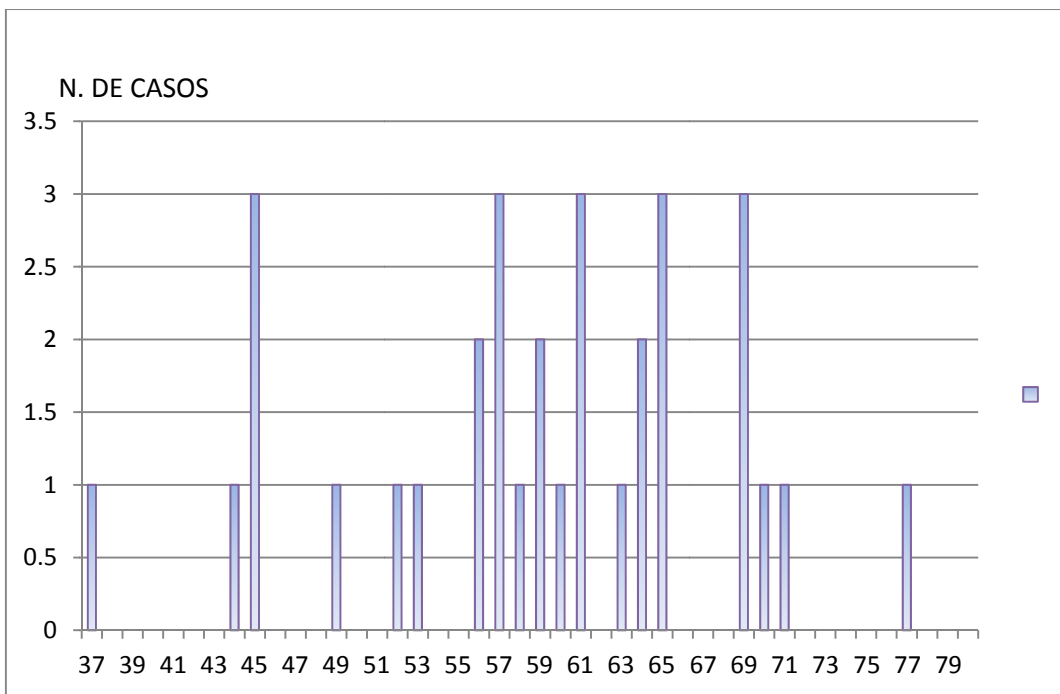
De acuerdo al protocolo y estrategia se examinaron a 32 pacientes con diagnóstico de trombosis venosa y cumplieron los criterios de selección los 32 pacientes de los cuales se obtuvieron los siguientes resultados:

### “DETERMINAR BENEFICIOS DEL USO DE RIVAROXABAN EN PACIENTES CON TROMBOSIS VENOSA ASOCIADO CON NEOPLASIAS MALIGNAS”

FOLIO	EDAD	SEXO	NEOPLASIA CON SOBREVIVENCIA A 5 AÑOS	USG	SECTOR	RECANALIZACION	RETROMBOSIS	SANGRADO	EMB PULMONAR	DEFUNCION	ABANDONO
1	63	F	MAMA SOBREVIVENCIA 80 %	3	FEMORAL	NO	NO	NO	NO	SI	/
2	52	M	PANCREAS SOBREVIVENCIA 1 %	1	FEMORAL	NO	NO	NO	NO	NO	SI
3	65	F	COLON SOBREVIVENCIA 60 %	3	TIBIAL ANT	SI COMPLETO	NO	NO	NO	NO	NO
4	61	F	LINFOMA SOBREVIVENCIA 90 %	3	TIBIAL POST	NO	NO	NO	NO	NO	NO
5	44	F	MAMA SOBREVIVENCIA 80 %	3	FEM COMUN	SI PARCIAL	NO	NO	NO	NO	NO
6	57	M	PENE SOBREVIVENCIA 85 %	1	FEM HUNTER	NO	NO	NO	NO	SI	/
7	69	M	MENINGIOMA SOBREVIVENCIA 60 %	3	ILIACA EXT	SI COMPLETO	NO	NO	NO	NO	NO
8	37	F	MAMA SOBREVIVENCIA 80 %	3	SAFENA	SI COMPLETO	NO	NO	NO	NO	NO
9	49	F	GASTRICO SOBREVIVENCIA 20 %	3	FEM COMUN	SI PARCIAL	NO	NO	NO	NO	NO
10	69	F	VULVAR SOBREVIVENCIA 80 %	3	ILIO FEM POP	NO	NO	NO	NO	NO	NO
11	64	F	MAMA SOBREVIVENCIA 80 %	3	POPLITEO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
12	70	F	ENDOMETRIO SOBREVIVENCIA 40 %	1	FEM HUNTER	NO	NO	NO	NO	NO	SI
13	45	F	LEUCEMIA SOBREVIVENCIA 5 %	3	TIBIAL ANT	SI COMPLETO	NO	NO	NO	NO	NO
14	45	F	CACU SOBREVIVENCIA 60 %	1	ILIACA EXT	NO	NO	NO	NO	NO	SI
15	77	F	SARCOMA SOBREVIVENCIA 56 %	2	FEM COMUN	NO	NO	NO	NO	NO	NO
16	64	F	CACU SOBREVIVENCIA 60 %	3	FEMORAL	NO	NO	NO	NO	NO	NO
17	76	F	MAMA SOBREVIVENCIA 80 %	3	ILIACA EXT	SI COMPLETO	NO	NO	NO	NO	NO
18	53	F	ENDOMETRIO SOBREVIVENCIA 40 %	3	FEMORAL	NO	SI	NO	NO	NO	NO
19	61	F	MIELOMA SOBREVIVENCIA 90 %	2	FEMORAL	NO	NO	NO	NO	SI	/
20	62	M	PENE SOBREVIVENCIA 85 %	3	FEMORAL	NO	NO	NO	NO	NO	NO

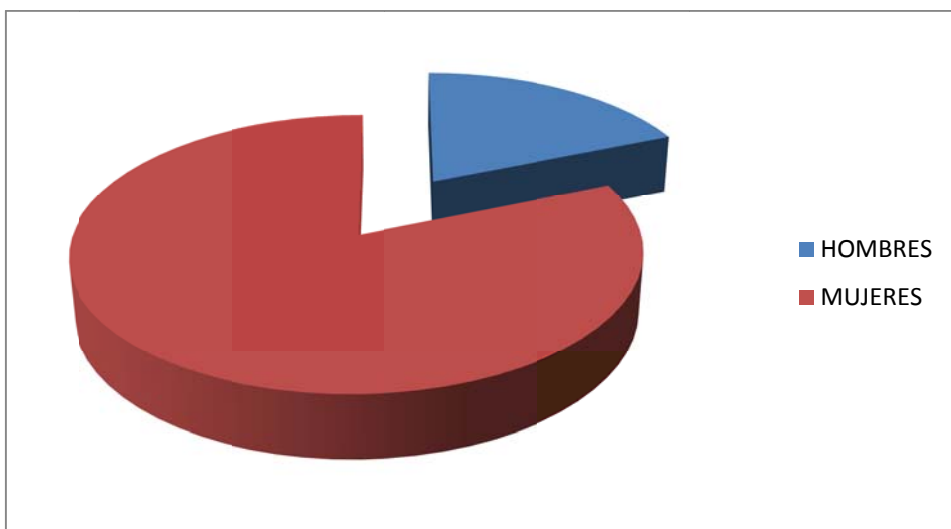
21	65	F	CACU SOBREVIDA 60 %	1	ILIO FEM	NO	NO	NO	NO	NO	SI
22	59	M	MIELOMA SOBREVIDA 90 %	3	FEM PROF	NO	SI	NO	NO	NO	NO
23	59	F	MAMA SOBREVIDA 80 %	3	FEM COMUN	SI COMPLETO	NO	NO	NO	NO	NO
24	60	F	CACU SOBREVIDA 60 %	3	FEMORAL	SI PARCIAL	NO	NO	NO	NO	NO
25	57	M	RENAL SOBREVIDA 50 %	3	CAVA	SI PARCIAL	NO	NO	NO	NO	NO
26	69	F	MAMA SOBREVIDA 80 %	3	RADIAL	SI PARCIAL	NO	NO	NO	NO	NO
27	45	F	GLIOBLASTOMA SOBREVIDA 70 %	3	FEM COMUN	SI PARCIAL	NO	NO	NO	NO	NO
28	61	F	CACU SOBREVIDA 60 %	2	TIBIAL ANT	NO	NO	NO	NO	SI	/
29	51	M	LIPOSARCOMA SOBREVIDA 56 %	3	FEMORAL	NO	NO	NO	NO	NO	NO
30	45	F	CACU SOBREVIDA 60 %	3	FEMORAL	NO	NO	NO	NO	NO	NO
31	62	F	CACU SOBREVIDA 60 %	3	FEMORAL	SI COMPLETO	NO	NO	NO	NO	NO
32	78	F	CACU SOBREVIDA 60 %	3	FEMORAL	SI PARCIAL	NO	NO	NO	NO	NO
			SUBTOTAL	1...5		NO 18	SI 2	SI 0	NO 32	SI 4	SI 4
			SUBTOTAL	2...4		SI PARCIAL 7	NO 30	NO 32		NO 28	NO 23
			SUBTOTAL	3...23		SI COMPLETO 7					/ 5
			TOTAL	32		32	32	32	32	32	32

### Número de casos por edad



Media: 58.84, Mediana: 59, Moda: 45, 57, 61, 65, 69

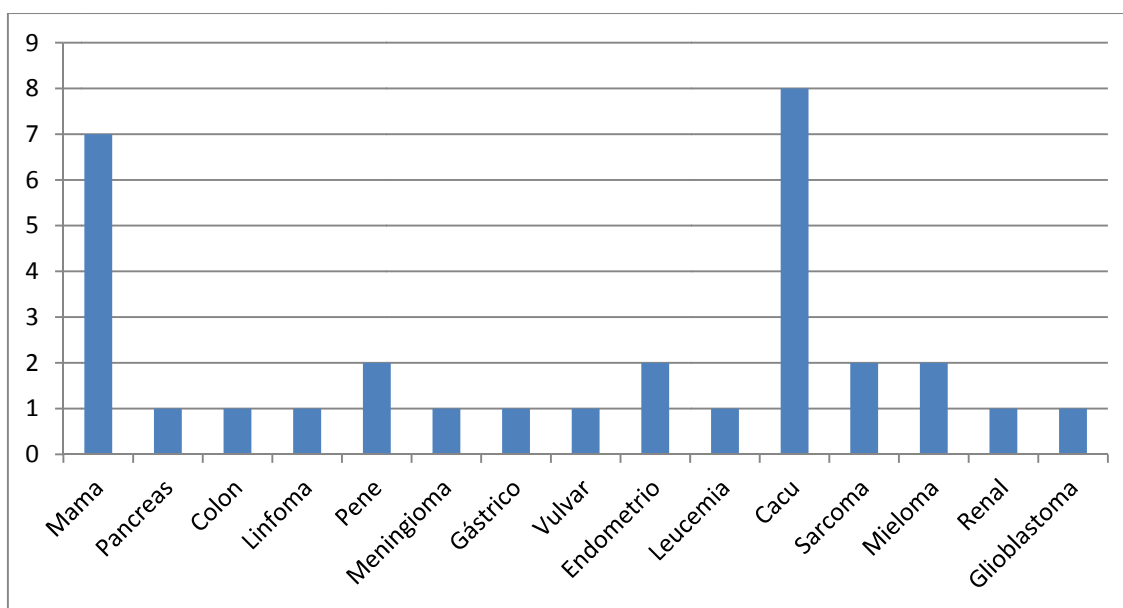
### Número de casos por género



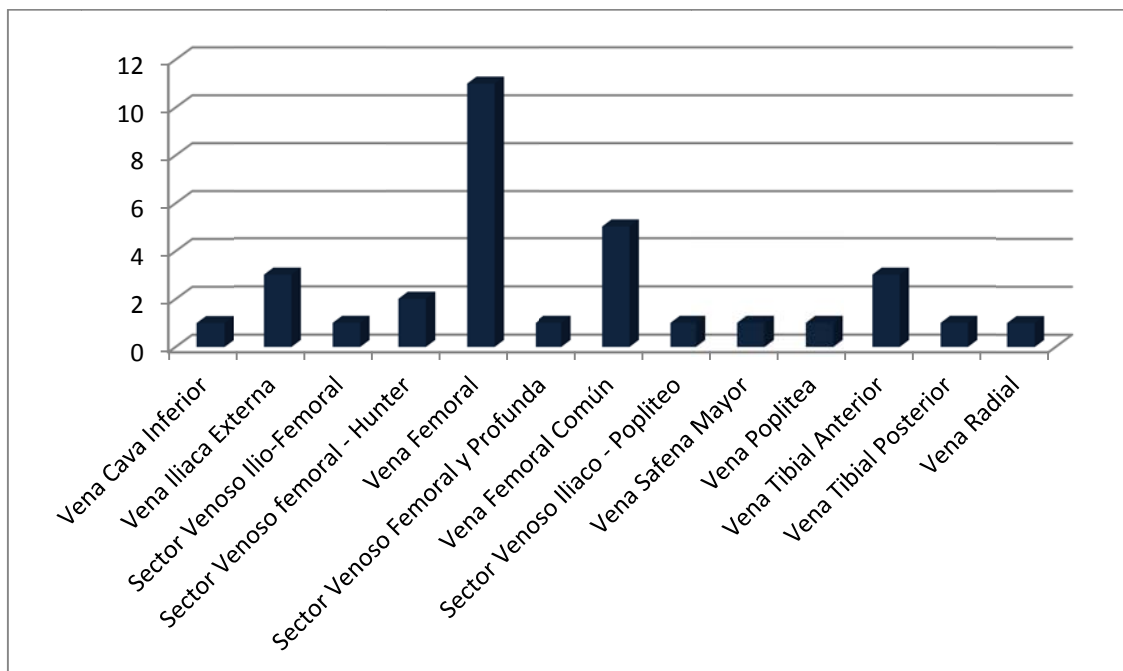
6 hombres y 26 mujeres



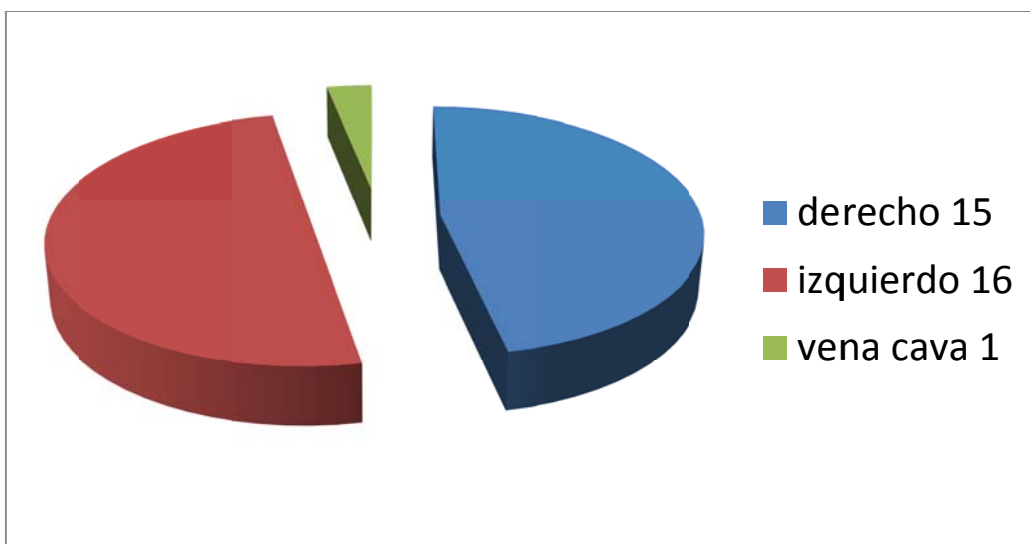
## Tipo de neoplasia



## Trombosis por sector venoso



### Sectores por extremidades afectadas



### RESULTADOS FINALES

▪ Recanalización total .....	7
▪ Recanalización parcial .....	7
▪ No recanalizados.....	12
▪ Re trombosis .....	2
▪ Embolismo pulmonar .....	0
▪ Sangrado .....	0
▪ Defunción .....	4

## **DISCUSION:**

Con la llegada de los nuevos anticoagulantes orales como lo es el inhibidor del factor Xa de la cascada de coagulación, hoy en día se busca mejorar los resultados en la calidad de vida de los pacientes oncológicos. Dentro de la historia se tienen pocos reportes sobre una adecuada anticoagulación en pacientes ambulatorios portadores de cáncer. En ensayos clínicos recientes hay un porcentaje menor a 20% asociado con adecuada anticoagulación oral.

Aún la fisiopatología de la trombosis venosa asociada con cáncer es poco comprendida debido a que es multifactorial y compleja, debido a propiedades intrínsecas de las células tumorales así como el grado de invasión en la triada de Virchow. Recordando los 3 mecanismos más importantes como son: 1. Estado de hipercoagulabilidad: factor tisular, pro coagulante de cáncer, mucina de carcinoma, citocinas inflamatorias. 2. Lesión endotelial: radiación, catéter venoso central, quimioterapia. 3. Estasis venosa: cirugía, compresión vascular por tumor, encamamiento prolongado. Teniendo presente que una meta de una adecuada anticoagulación es reducir la incidencia de secuelas crónicas como síndrome posttrombótico, hipertensión pulmonar secundaria a tromboembolia pulmonar crónica y tromboembolismo recurrente.

En este estudio con el apoyo del ultrasonido doppler dúplex, se determinó la evolución que presentaron los pacientes oncológicos en relación con el uso de un antagonista vía oral inhibidor directo de factor Xa, donde valoramos la recanalización total, parcial o nula, tuvimos como resultados 7 recanalizados de forma total, 7 recanalizados de forma parcial y 12 no recanalizados

. Recordando que la imagen de compresión venosa es el mejor método por este estudio para la detección de trombosis venosa aguda teniendo una sensibilidad de 95% y especificidad de 98%. Se tiene informe en la literatura que el 20% de las trombosis venosas de lisan y se resuelven por completo en 2 a 3 meses aproximadamente.

Comparando nuestro estudio con la bibliografía internacional donde se documenta que los pacientes oncológicos tienen un alto riesgo de sangrado y re trombosis, en nuestro estudio nuestros 32 pacientes no presentaron alguna de estas complicaciones, dando un reflejo en la eficacia del medicamento así como la seguridad del mismo.

En nuestro grupo de pacientes se obtuvo un rango desde los 37 a los 77 años, teniendo un impacto estadístico descriptivo con media de 58.84, mediana de 59 y moda de 45, 57, 61, 65 y 69, siendo comparativo con la literatura internacional. Teniendo grupos por género de 6 hombres y 26 mujeres.

En la literatura se tiene reporte que los cánceres más frecuentemente tromboembólicos se considera al pulmonar, pancreático, linfoma y cerebrales. En estos últimos hay literatura

que describe que hasta el 60% desarrolla trombosis venosa. En nuestro estudio los cánceres que más impacto tuvieron fueron el cervicocuterino con 8 pacientes y el de mama 7 pacientes, siguiendo en grupo descendiente pene, endometrio, sarcoma, mieloma, páncreas, colon, linfoma, meningioma, gástrico, vulvar, leucemia, renal y glioblastoma.

Considerando el sector venoso afectado, en la literatura el sector mayor afectado es la vena femoral, y en nuestro estudio se compara nuestros resultados teniendo 11 pacientes con afectación del sector venoso, y en orden decreciente 5 pacientes de vena femoral común, 3 pacientes en vena iliaca externa, 3 pacientes en vena tibial anterior, 2 pacientes del sector venoso femoral – hunter, 1 paciente en vena cava, 1 paciente del sector venoso ilio – femoral, 1 paciente del sector venoso femoral y profunda, 1 paciente del sector venoso iliaco – poplíteo, 1 paciente en vena safena mayor, 1 paciente en vena poplíteo, 1 paciente en vena tibial posterior y 1 paciente en vena radial. Asociándose con la literatura que los sectores más afectados son en los miembros pélvicos y en relación con los hallazgos físicos depende del grado de la obstrucción así como el grado de inflamación incluyendo dolor, eritema, y edema que involucre en la extremidad.

En consideración a la afectación por predominio lateral corporal no se tuvo una tendencia debido a que 15 trombosis venosas fueron del lado derecho, 1 trombosis venosa fue en vena cava y 16 trombosis venosas fueron del lado izquierdo.

Considerando el Rivaroxaban como mono terapia ha demostrado ser eficaz vs a otros anticoagulantes como son las heparinas de bajo peso molecular y los antagonistas de vitamina K, sin la necesidad monitoreo con tiempos de coagulación

Aún se tiene poca experiencia en el uso de anticoagulantes orales inhibidores del factor Xa de la cascada de coagulación sin la necesidad del monitoreo con tiempos de coagulación en pacientes oncológicos, ya que en estos pacientes un factor importante es el tisular debido a que inicia el sistema de coagulación expresado por varios tipos de cáncer, citocinas y factor de necrosis alfa siendo secretados por células cancerosas activando monocitos y macrófagos. Por lo que hoy en día en espera de aceptación del mismo medicamento.

Rivaroxaban ha sido motivo de varios estudios como RECORD 1, 2, 3, 4, en cirugía ortopédica, ROCKET en fibrilación atrial, recientemente los estudios EINSTEIN PE, TVP y CONTINUADO, para tromboembolismo venoso donde en estos últimos se tiene experiencia con pacientes oncológicos demostrando eficacia en el seguimiento y evolución de los mismos, con las dosis ya mencionadas en el estudio actual. Dentro de las ventajas de un inhibidor directo de factor Xa como lo es Rivaroxaban es la vida media de 6 a 9 hrs y el efecto anticoagulante en comparación de los inhibidores de vitamina K los cuales para tener un adecuado efecto anticoagulante puede ser de 2 a 3 días y estos últimos requieren monitoreo de tiempos de coagulación.

En este estudio, con nuestro grupo control de forma prospectiva se obtuvo una sensibilidad de 63%, especificidad de 46%, valor predictivo positivo de 66%, valor predictivo negativo de 50%, prevalencia de 59 %, exactitud de 59%, con riesgo relativo de 1.32, con intervalo de confianza de  $1 \pm 2.06$  (3.06 / -1.06)

Es importante recalcar que este medicamento mejora la calidad de vida de los pacientes al no verse obligados a la toma de muestra de sangre continua para el seguimiento en el apego y ajustes del tratamiento como lo es con los antagonistas de la vitamina K permitiendo una reintegración a sus actividades laborales.

Dando una visión a un futuro no muy lejano con un adecuado apego al tratamiento médico los pacientes oncológicos tendrán más aceptación considerando los riesgos beneficios en relación a sangrado vs re trombosis.

## CONCLUSIONES:

En este estudio se refleja el apoyo de la tecnología así como la evolución y revolución que día a día vive la cirugía vascular, en el control de adecuada anticoagulación en este caso en pacientes oncológicos.

Con los resultados ya mencionados, concluyo que es un medicamento **eficaz** como mono terapia con un adecuado apego al tratamiento por parte de los pacientes.

Nuestro estudio demuestro adecuado apego a tratamiento médico sin embargo por la patología de base es difícil tener un adecuado control del cáncer siendo el manejo complejo que implica la anticoagulación de estos pacientes.

Basado en los 3 estudios EINSTEIN y el recién publicado AMPLIFY EXTENSION donde se menciona a los inhibidores directos del factor Xa de la cascada de coagulación como son Rivaroxaban y Apixaban donde se capto a pacientes portadores de cáncer y en los estudios se ha demostrado que el medicamento ha sido **eficaz** a otras opciones en anticoagulación

La enfermedad tromboembólica venosa sigue siendo un reto para todo el personal médico, la trombosis venosa profunda con su complicación frecuente de tromboembolia pulmonar, es la tercera causa más frecuente de muerte de origen vascular, tan solo antecedida por el infarto agudo al miocardio y la enfermedad cerebro vascular. De la misma manera, es la causa de muerte prevenible prevalente en enfermos hospitalizados.

Conocer la historia natural de la trombosis venosa profunda resulta de un gran valor para el médico, ya que identificando cada una de sus etapas y reconociéndolas de manera adecuada se podrá intervenir de manera efectiva de tal modo que se evite la presentación de la enfermedad, o su caso, se delimite el daño producido por ella.

Concluimos que el tratamiento de la trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar debe ser agresiva y estar enfocado a detener la extensión y de ser posible disolver y retirar el trombo causante del problema, prevenir la embolia y los cuadros tromboembolicos recurrentes, mejorar los síntomas clínicos y disminuir la intensidad del síndrome postrombótico.

Para lograr lo anterior es indispensable un diagnostico precoz y el inicio temprano de la anticoagulación, que es el principal pilar sobre el cual descansa la terapéutica medica actual. Resultando importante identificar a los pacientes de riesgo y aquellos que tienen una indicación para llevar a cabo una anticoagulación de forma temprana y mejorar los resultados.

Quedando a un futuro la comparativa y la aceptación de este medicamento por parte de la población en general así como el personal médico.

ANEXO 1

CENTRO MEDICO NACIONAL ISSSTE 20 DE NOVIEMBRE

**“CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA REALIZACION DEL ESTUDIO “DETERMINAR BENEFICIOS DEL USO DE RIVAROXABAN EN PACIENTES CON TROMBOSIS VENOSA ASOCIADO CON NEOPLASIAS MALIGNAS”**

FECHA: \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_  
pág. 1/3

Por medio de la presente acepto de forma voluntaria, consiento en que el (la) doctor (a) \_\_\_\_\_ designe me realicen el estudio, “DETERMINAR BENEFICIOS DEL USO DE RIVAROXABAN EN PACIENTES CON TROMBOSIS VENOSA ASOCIADO CON NEOPLASIAS MALIGNAS”.

Acepto por lo tanto la dosis indicada de Rivaroxaban 15 mg vía oral cada 12 hrs por 3 semanas y posteriormente 20 mg vía oral cada 24 hrs, como parte del tratamiento coadyuvante para mi padecimiento se me ha explicado dicho estudio, su finalidad y posibles complicaciones. Así como la realización de los ultrasonidos doppler dúplex en el tiempo y forma asignados.

Dicho tratamiento y la administración del medicamento tienen como finalidad secundaria el alivio de mi sintomatología la evolución de la trombosis venosa del segmento afectado a nivel venoso.

Entiendo que como todo procedimiento médico quirúrgico y por causas independientes del actuar de mi medico se pueden presentar complicaciones comunes y potencialmente serias que podrían requerir tratamientos complementarios, tanto médicos como quirúrgicos, generales y específicas al tratamiento, teniendo de estos últimos: Se considera dentro de las reacciones significativas y/o adversas del Rivaroxaban, del 1 al 10% de los pacientes en los siguientes sistemas. Cardiovascular: edema periférico (<6%), sistema nervioso central: mareos (<6%), dolor de cabeza (3 a 5%), fiebre (1 a 3%), fatiga (<3%), síncope (<2%), Dermatológicos: hematomas (3%), prurito (<2%), rash (2%), ampollas (1%). Gastrointestinales: Diarrea (<5%), estreñimiento (<3%), dolor abdominal (<2%), náuseas (1% a 3%), dispepsias (<2%), vómitos (<2%), dolor orofaríngeo (<1%), dolor de muelas (<1%). Genitourinario: Hematuria (<4%), infección del tracto urinario (<1%). Hematológicos: sangrado (fibrilación auricular: 21% [importante 6%]; profilaxis de la TVP: 5 a 6% [importante <1%]: tratamiento TVP 6 a 10% [importante 1%]), hematoma (<3%), anemia (1% a 3%). Locales: secreción de la herida (<3%). Neuromuscular y esquelético: espasmos musculares dolor en las extremidades (<5%), dolor de espalda (<4%), artrosis (<2%). Respiratorio: epistaxis (4 a 10%), hemoptisis (<1%), sinusitis (<1%). <1% (Limitado a importantes o potencialmente mortales): agranulocitosis, aumento de fosfatasa alcalina, dermatitis alérgica, elevación de la amilasa, reacción anafiláctica, choque anafiláctico, angioedema, elevación BUN, colestasis, hepatitis citotóxica, elevación de creatinina, disuria, equimosis, hemorragia mortal, hemorragia gastrointestinal, hematoma (epidural / subdural), hemiparesia, disminución de la hemoglobina (≥ 2 g / dl), hemorragia (cerebral / retroperitoneal), hipersensibilidad, hipotensión,



**“CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA REALIZACION DEL ESTUDIO “DETERMINAR BENEFICIOS DEL USO DE RIVAROXABAN EN PACIENTES CON TROMBOSIS VENOSA ASOCIADO CON NEOPLASIAS MALIGNAS”**

pág. 2/3

hemorragia intracraneal, hemorragia intraocular, ictericia, aumento de LDH, aumento de lipasa, menorragia, dolor, hemorragia pulmonar (con y sin bronquiectasias), hemorragia retroperitoneal, síndrome de Stevens-Johnson, taquicardia, trombocitosis, trombocitopenia (<100 000/mm<sup>3</sup> o >50% línea de base), urticaria, xerostomía.

En caso de presentar alguna complicación o efecto adverso que comprometa la integridad bio psico funcional se suspenderá tratamiento y se valorara el reinicio del mismo.

Se me ha notificado, acepto y consiento de manera voluntaria que la evaluación y los resultados de la evolución de mi tratamiento y mi padecimiento pueda participar en estudios de investigación, de manera ética y respetando mi integridad como unidad biopsicosocial, así como mi participación activa en los formatos y evaluaciones de estos estudios.

He entendido las condiciones y objetivos del estudio y tratamiento, así como los cuidados que debo tener durante el mismo, estoy satisfecho (a) con la información recibida del médico observador quien lo ha hecho en un lenguaje claro y sencillo y me ha dado la oportunidad de preguntar y resolver las dudas a satisfacción, además comprendo y acepto el alcance y los riesgos justificados de posible previsión que conlleva el tratamiento que aquí autorizo.

**“CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA REALIZACION DEL ESTUDIO “DETERMINAR BENEFICIOS DEL USO DE RIVAROXABAN EN PACIENTES CON TROMBOSIS VENOSA ASOCIADO CON NEOPLASIAS MALIGNAS”**

pág. 3/3

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE:

---

Testigo

Testigo

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma

Parentesco:

Domicilio:

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma

Parentesco:

Domicilio:

Testigo

Testigo

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma

Parentesco:

Domicilio:

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma

Parentesco:

Domicilio:

En caso de dudas o requerir información adicional en relación con el proyecto de investigación usted puede contactar al Dr. Víctor Contreras Lima (Servicio de Angiología y cirugía vascular) en el número telefónico (55) 52-00-50-04, extensión 14276; o bien al Dr. Neftalí Rodríguez Ramírez (Servicio de Angiología y cirugía vascular) en el número telefónico (55) 52-00-50-04, extensión 14276.

Y si usted quisiera discutir su participación con una persona que no esté directamente involucrado en el proyecto (delegado del comité de ética o persona autorizada) nosotros lo podemos contactar con el Dr. Abel Archundia García, presidente del comité de ética al teléfono, (55) 52-00-50-04 extensión 14629 o bien, a la coordinación de investigación del CMN “20 de noviembre”, ISSSTE con la Dra. Silvia García, al teléfono (55) 52-00-50-04 extensión 14609.

## ANEXO 2

### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS:

“DETERMINAR BENEFICIOS DEL USO DE RIVAROXABAN EN PACIENTES CON TROMBOSIS VENOSA

ASOCIADO CON NEOPLASIAS”

PACIENTE: \_\_\_\_\_

FOLIO: \_\_\_\_\_

FECHA:

EDAD:

TIPO DE CANCER:

	<b>TROMBOSIS (ULTRASONIDO VENOSO)</b> NO RECANALIZACION, RECANALIZACION PARCIAL, RECANALIZACION TOTAL	<b>SANGRADO</b> (PERDIDA 2 GR DE HB O TRANSFUSION DE 2 PG) (DICOTOMICA SI O NO)	<b>EMBOLIA PULMONAR</b> (DICOTOMICA SI O NO)	<b>RETROMBOSIS</b> (DICOTOMICA SI O NO)	<b>DEFUNCION</b> (DICOTOMICA SI O NO)
<b>AL INGRESO</b>					
<b>3 MESES</b>					
<b>6 MESES</b>					

## Bibliografía:

1. Perioperative Management of Oral Anticoagulation Martin O'Donnell, MB, MRCP(I), Clive Kearon, MB, MRCP(I), FRCP(C), PhD\* *Cardiol Clin* 26 (2008) 299–309
2. Anticoagulant Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism Huyen Tran, MBBS, FRACP, FRCPA, Simon McRae, MB, ChB, FRACP, FRCPA, Jeffrey Ginsberg, MD, FRCPC\* *Cardiol Clin* 26 (2008) 235–250
3. Cancer-Associated Thrombosis John Winters, MDa, David Garcia, MDb,\* *Hematol Oncol Clin N Am* 24 (2010) 695–707
4. Lower Extremity Venous Doppler Edward P. Lin, MDa, Shweta Bhatt, MDb, Vikram S. Dogra, MDb,\* *Ultrasound Clin* 3 (2008) 147–158
5. Venous Thrombotic Emergencies Thomas G. DeLoughery, MD, FACP a,b,c,\* *Emerg Med Clin N Am* 27 (2009) 445–458
6. Diagnostic Approach to Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism in the Critical Care Setting Marisa Magaña, MD\*, Robert Bercovitch, MD, Peter Fedullo, MD *Crit Care Clin* 27 (2011) 841–867
7. Hypercoagulable States Julia A.M. Anderson, MD a,b, Jeffrey I. Weitz, MD c,\* *Crit Care Clin* 27 (2011) 933–952
8. Laboratory Evaluation of Hypercoagulability Bernard Khor, MD, PhD, Elizabeth M. Van Cott, MD\* *Clin Lab Med* 29 (2009) 339–366
9. Heparin and Survival in Cancer Patients Frederiek F. van Doormaal, MD\*, Harry R. Buller, MD *Hematol Oncol Clin N Am* 24 (2010) 777–784
10. Natural History of Venous Thromboembolism Timothy A. Morris, MD *Crit Care Clin* 27 (2011) 869–884  
Inhibidores directos de trombina Raúl Carrillo Esper, Cristhian Ronaldt Arias Delgadillo, Diego Sánchez Ríos *Med Int Mex* 2011;27(1):38-51
11. Oral IIa Inhibitors Catherine J. Lee, MD, Gauri Badhwar, DO, Jack E. Ansell, MD\* *Hematol Oncol Clin N Am* 24 (2010) 739–753
12. Oral Xa Inhibitors Erica Romualdi, MD, Walter Ageno, MD\* *Hematol Oncol Clin N Am* 24 (2010) 727–737
13. New Anticoagulant Agents: Direct Thrombin Inhibitors Edith A. Nutescu, PharmD, FCCP\*, Nancy L. Shapiro, PharmD, Aimee Chevalier, PharmD *Cardiol Clin* 26 (2008) 169–187
14. Deep Vein Thrombosis Prophylaxis in Hospitalized Medical Patients: Current Recommendations, General Rates of Implementation, and Initiatives for Improvement Scott M. Stevens, MDa,b,\* , James D. Douketis, MD, FRCP(C), FCCPc *Clin Chest Med* 31 (2010) 675–689
15. Superior Vena Cava Syndrome Jonathan F. Wan, BAsc, MD, FRCPCa,b,\* , Andrea Bezjak, MD, MSc, FRCPCa *Hematol Oncol Clin N Am* 24 (2010) 501–513
16. Antiphospholipid Syndrome: A Challenging Hypercoagulable State with Systemic Manifestations Marco P. Donadini, MD, Mark Crowther, MD, MSc, FRCPC\* *Hematol Oncol Clin N Am* 24 (2010) 669–676
17. Warfarin Pharmacology, Clinical Management, and Evaluation of Hemorrhagic Risk for the Elderly Laurie G. Jacobs, MD *Cardiol Clin* 26 (2008) 157–167
18. Oral Rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism, *The New England Journal of Medicine*, 2012
19. Oral Rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism, *The New England Journal of Medicine*, 2010
20. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis, Prandoni, Lensing, Piccioli, 2002 *The American society of hematology*
21. Thrombosis in cancer: an update on prevention, treatment, and survival benefits of anticoagulants, Y.Y. Lee, *American Society of hematology* 2010
22. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
23. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism, Giancarlo Agnelli, M.D., Harry R. Buller, M.D., february 21, 2013 vol. 368 no. 8, *N Engl J Med* 2013;368:699-708.