



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

**INCIDENCIA DE EVENTOS TROMBÓTICOS Y
HEMORRÁGICOS EN PACIENTES DE CON FIBRILACIÓN
AURICULAR CON ALTO RIESGO DE SANGRADO DURANTE
TRATAMIENTO CON DOSIS REDUCIDA DE RIVAROXABÁN
VS DOSIS ESTÁNDAR EN LOS SERVICIOS DE SALUD DE
PETRÓLEOS MEXICANOS EN EL PERIODO DE ENERO 2010
A DICIEMBRE 2016.**

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
MANUEL MARTÍNEZ RAMOS MÉNDEZ

TUTOR
DRA. DULCE LEONOR ALBA RANGEL
ADSCRITO SERVICIO MEDICINA INTERNA HOSPITAL CENTRAL
NORTE

ASESORES
DR. JOSÉ OSCAR TERÁN GONZÁLEZ
JEFE SERVICIO MEDICINA INTERNA HOSPITAL CENTRAL NORTE

DRA. SHEILA PATRICIA VÁZQUEZ ARTEAGA
HOSPITAL CENTRAL NORTE

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2017

A large, stylized handwritten signature in black ink, likely belonging to the tutor or one of the advisors.

A smaller handwritten signature in black ink, likely belonging to the student or another advisor.



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.

DR. LUIS CASTRO D'FRANCHIS
DIRECTOR DEL HOSPITAL CENTRAL NORTE

DRA. GLORIA LOURDES LLAMOSAS GARCÍA
JEFA DEL DEPARTAMENTO ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. JOSÉ OSCAR TERÁN GONZÁLEZ
JEFE DEL SERVICIO MEDICINA INTERNA HOSPITAL CENTRAL NORTE

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. MARCO TEÓRICO	5
1.1 ANTECEDENTES	5
1.2 HEMOSTASIA	10
1.3 PRUEBAS DE COAGULACIÓN.....	13
1.4 FARMACOLOGÍA	13
1.5 DOSIS Y VIDA MEDIA	14
1.6 RIVAROXABÁN VS AVK Y HEPARINAS.....	16
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	18
3. JUSTIFICACIÓN	18
4. OBJETIVOS	19
4.1 GENERAL.....	19
4.2 ESPECÍFICOS.....	19
5. ASPECTOS METODOLÓGICOS DEL ESTUDIO	20
5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	20
5.2 DETERMINACIÓN DE VARIABLES	20
5.3 UNIVERSO DE TRABAJO	24
5.4 SELECCIÓN DE LA MUESTRA	24
5.5 INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	24
5.6 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	25
5.7 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	25
5.8 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	25
6. DESARROLLO DEL PROYECTO	25
6.1 LÍMITE DE TIEMPO Y ESPACIO.....	26
6.2 CRONOGRAMA	26
7. ASPECTOS ÉTICOS Y DE SEGURIDAD	27
8. RESULTADOS.....	27
ANÁLISIS POR VARIABLE.....	29
8.1 EVENTOS TROMBÓTICOS.....	29
8.2 EVENTOS HEMORRÁGICOS	29
8.3 TIEMPO DE USO.....	30
8.4 EDAD	33
8.5 SEXO	35
8.6 TABAQUISMO	37
8.7 ETILISMO	39
8.8 DIABETES MELLITUS 2	42
8.9 HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA.....	44
8.10 DISLIPIDEMIA.....	46
8.11 INSUFICIENCIA VENOSA PROFUNDA.....	48
9. DISCUSIÓN.....	51
10. CONCLUSIONES.....	55
11. RECOMENDACIONES.....	56
12. APÉNDICES.....	62
APÉNDICE 1	62

13. TABLAS.....	65
TABLA 1	65
TABLA 2	65
TABLA 3	65

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente (principalmente la no valvular), la cual produce una activación auricular desordenada, que conlleva a la contracción rápida e irregular de los ventrículos, incrementado cinco veces la posibilidad de formación de trombos. Así como incremento de comorbilidades (evento vascular cerebral (EVC), falla cardíaca y embolismos sistémicos entre otros). ⁽¹⁾

En México la FA está presente en el 1-2% de mexicanos la cual afecta a más de 400,000 personas mayores de 60 años lo cual representa el 3.8% de este grupo etario y el 15% en mayores de 80 años. ⁽¹⁾

Los EVC son la tercera causa de muerte en México (poco menos de 32,000) de las cuales se les puede atribuir al cardio-embolismo 5,000 muertes (20%) y el 10% de los ataques isquémicos transitorios (AIT), como causa directa la FA. ⁽¹⁾

La FA aumenta en un factor de 4 a 5 veces los EVC, es el causal de 15% de los EVC, en todos los grupos de edad y el 30% en mayores de 80 años. Los EVC asociados a FA presentan mayor deterioro neurológico que aquellos no relacionados, siendo una importante carga en el sistema de salud de México. ^(1, 2)

En los pacientes con FA; quienes presentan alto riesgo de trombosis, que cuando presentan complicaciones tienen un peor desenlace, con mortalidad del 10-50% dentro de los primeros 90 días. ⁽¹⁾

El uso de antagonistas de la vitamina K (AVK) es una práctica segura, frecuentemente utilizada y con la ventaja de poder ajustar la dosis; warfarina es el más ampliamente utilizado, sin embargo, las múltiples interacciones farmacológicas, la monitorización frecuente y ajuste de dosis vuelve difícil el

manejo con estos, teniendo como ventaja relativa la existencia de un antídoto accesible (vitamina K), que a diferencia de los ACO; que si cuentan con antídoto este no es de fácil acceso. Inclusive se ha documentado que hasta el 35% de los portadores de FA, presentan contraindicaciones para el uso de AVK. ^(1, 2, 3, 4)

Mientras que los anticoagulantes orales directos (ACO) presentan comportamiento más predecible, seguro, consistente y con menos interacciones, facilitando su manejo. Los ACO son principalmente usados para la prevención de embolismo secundario a FA, trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolia pulmonar (TEP). Usados en México desde 2008, aprobados para prevención de EVC secundario a FA desde 2011. ^(1, 2, 3, 5)

En este punto es importante cuestionarnos si ¿los pacientes que están previamente tratados con AVK se verían beneficiados cambiando su manejo a ACO?, poniendo como puntos favor la facilidad de administración de los ACO y mejor perfil de seguridad y en contra el costo y accesibilidad. Se ha documentado que en general los pacientes que se encuentra en adecuado control (INR estable) podrían no tener beneficio con este ajuste terapéutico, en contraste los pacientes que presenta INR lábil si se ven beneficiados. ⁽⁶⁾

En ciertos casos es preferible continuar con AVK; por ejemplo, en aquellos pacientes mayores de 75 años con antecedentes de sangrado de tubo digestivo, angiodisplacias, síndrome de intestino irritable o divertículos, ya que este grupo de fármacos presenta aumenta el riesgo de sangrado de tubo digestivo, con riesgo de sangrado intra craneal similar al de AVK. ⁽⁶⁾

En caso de que se decida hacer cambio de AVK a ACO, se recomienda que se debe de hacer cuando el paciente presente un INR menor de 2.3 y con ello no se incremente el riesgo de sangrado. Esto basándose en los estudios RE-LY, RESONATE Y RE-MEDY, en los que el INR máximo permitido era 2.3, sin que haya estudios específicos enfocados en esto. ⁽⁶⁾

En caso de que se desee hacer el cambio inverso (ACO a AVK) se tienen que tomar en cuenta que los niveles óptimos de anticoagulación con AVK se obtienen aproximadamente en 5 días, así como diversos factores como la vida media del ACO y la función renal, por lo que se proponen diversos esquemas de transición, los cuales se resumen en la siguiente tabla. ⁽⁶⁾

TFG calculada (ml/min)	Rivaroxabán	Apixabán	Dabigatran
>50	4 días **	4 días **	3 días **
31 – 50	3 días **	3 días **	2 días **
15 - 30	2 días **	2 días **	1 días **
** Días después de la suspensión de ACO en le que se debe de iniciar AVK.			

Lo que nos hace caer en el paradigma actual: ¿Qué tipo de anticoagulante usar en cada tipo de paciente?, ¿cuáles son los pacientes que se encuentran con alto riesgo de sangrado? o ¿quiénes tienen alto riesgo de embolismo? ⁽¹⁾

Las guías europeas para prevención de EVC en FA; recomiendan el uso de anticoagulantes en todos los pacientes, excepto en aquellos pacientes con bajo riesgo (<65 años sin cardiopatía o comorbilidades). Es decir, se recomienda que todos los pacientes con por lo menos un factor de riesgo adicional para EVC reciban terapia anticoagulante ACO o AVK. Teniendo como objetivo para los AVK un INR entre 2.0-3.0, a menos de que este contraindicado. ⁽¹⁾

Sin embargo, el riesgo de EVC en los pacientes con FA no es homogéneo y para ello se han desarrollados diversos puntajes que nos proporcionan el riesgo tanto de sangrado como el de trombosis, con los que nos podíamos orientar y dar una perspectiva más objetiva de cuáles son los pacientes que requieren anticoagulación de cualquier tipo. Por ejemplo CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASC₂ para identificar a los pacientes susceptibles de EVC/trombosis. HAS-BLED y HEMORR₂GES para identificar a los pacientes en riesgo de sangrado. ⁽¹⁾

En dichos puntajes se toman diferentes parámetros los cuales otorgan un puntaje con el cual se puede estratificar el riesgo de trombosis o hemorragia según cada uno de ellos. A continuación, se enlistan los parámetros considerados para cada uno de ellos y el riesgo que se le atribuye cada puntuación.

CHADS ₂	
Falla cardíaca.	1 punto
>75 años.	1 punto
Hipertensión arterial.	1 punto
Diabetes Mellitus.	1 punto
EVC o AIT	2 puntos

CHADS ₂	
Riesgo de evento trombo embólico x año, sin anticoagulación.	
0 puntos	1.9 %
1 puntos	2.8 %
2 puntos	4 %
3 puntos	5.9 %
4 puntos	8.5 %
5 puntos	12.5 %
6 puntos	18.2 %

CHA ₂ DS ₂ -VASC ₂	
Falla cardíaca.	1 punto
Mujer	1 punto
65-75 años	1 punto
>75 años.	2 puntos
Hipertensión arterial.	1 punto
Diabetes Mellitus.	1 punto
EVC, AIT ó trombo embolismo	2 puntos
Enfermedad vascular	1 punto

CHA ₂ DS ₂ -VASC ₂	
Riesgo de EVC, AIT ó evento trombo embólico x año.	
0 puntos	0.3 %
1 puntos	0.9 %
2 puntos	2.9 %
3 puntos	4.6 %
4 puntos	6.7 %
5 puntos	10 %
6 puntos	13.6 %
7 puntos	15.2 %
8 puntos	15.7 %
9 puntos	17.4 %

Dentro de estos puntajes el CHADS₂ presenta un modesto valor predictivo, clasificando a la mayoría de los pacientes en riesgo moderado. CHA₂DS₂-VASC₂ es recomendado para determinar la necesidad de proporcionar tratamiento anticoagulante. ⁽¹⁾

HEMORR ₂ GES	
Enfermedad hepática o renal.	1 punto.
Abuso de alcohol.	1 punto.
Historia de cáncer.	1 punto.
>75 años.	1 punto.
Plaquetas <150 mil.	1 punto.
>Riesgo de sangrado	2 puntos.
Hipertensión arterial.	1 punto.
Anemia.	1 punto.
Polimorfismo de CYO 2C9	1 punto.
>Riesgo de caída.	1 punto.
Historia de EVC	1 punto.

HEMORR ₂ GES	
Riesgo sangrado x 100 pacientes x año.	
0 puntos	1.9 %
1 puntos	2.5 %
2 puntos	5.3 %
3 puntos	8.4 %
4 puntos	10.4 %
5 puntos	12.3 %
6 puntos	12.3 %
7 puntos	12.3 %
8 puntos	12.3 %
9 puntos	12.3 %
10 puntos	12.3 %
11 puntos	12.3 %
12 puntos	12.3 %

HAS-BLED	
Hipertensión arterial.	1 punto.
Enfermedad renal.	1 punto.
Enfermedad hepática	1 punto.
Historia de EVC	1 punto.
Sangrado previo	1 punto.
INR lábil.	1 punto.
>65 años	1 punto.
Abuso de alcohol o drogas.	1 punto.

HAS-BLED	
Riesgo sangrado x 100 pacientes x año.	
0 puntos	0.9 %
1 puntos	3.4 %
2 puntos	4.1 %
3 puntos	5.8 %
4 puntos	8.9 %
5 puntos	9.1 %
6 puntos	10 %
7 punto	10 %
8 puntos	10 %
9 puntos	10 %

Es importante mencionar que el uso concomitante de cualquier agente anti trombótico aumenta el riesgo de hemorragia mayor. Por lo que es uso en conjunto puede aumentar el riesgo sobrepasando el beneficio de esta terapia dual. ⁽¹⁾

En caso de presentar un evento hemorrágico debemos clasificarlo y así orientar su manejo. Menor (epistaxis, equimosis, o menorragia), se puede suspender el ACO x 1 dosis y reiniciarlo a una dosis menor por 3 días. Moderado (sangrado de tubo digestivo, hemoptisis no masiva) se debe de suspender el ACO por un tiempo más prolongado (7 – 21 días), en caso de que el paciente presente alto riesgo de trombosis, se puede proporcionar manejo trombo profiláctico con enoxaparina 40 miligramos en lo que se reinstaura el manejo. Sangrado que pone en riesgo la vida: se debe de suspender, de forma definitiva sin requerimiento de trombo profilaxis. Sin embargo estas indicaciones se obtuvieron por las características farmacológicas in vitro de los ACO sin que se hayan realizado estudios clínicos dirigidos. ⁽¹⁾

En base a esto; es que surge el cuestionamiento. ¿Qué pacientes se verán beneficiados de dosis plena o dosis reducidas de ACO? y si es posible saber si esta dosis ajustada podrá reducir el riesgo de trombosis de la mano con el riesgo de sangrado. Sin olvidar que podría ocurrir lo opuesto: aumentar el riesgo de sangrado, sin disminuir la incidencia de EVC/trombosis. Ó simplemente no tiene efectos adversos ni terapéuticos.

Al poder determinar quiénes se verán beneficiados y quienes no, se podría disminuir el número de complicaciones y mejorar los esquemas de tratamiento en estos casos especiales, así mismo reducir el costo de atención y optimizar los recursos.

1.2 Hemostasia

La hemostasia depende de una serie de pasos: hemostasia primaria y secundaria. La primera; que se encarga a groso modo de la activación plaquetaria y consta a su vez de diferentes 3 fases (adhesión, activación y agregación). La secundaria la cual comprende la activación del sistema de coagulación, se puede explicar de 2 formas: la vía clásica o con el modelo celular:

- Modelo celular
 - a) Iniciación: comienza con la lesión endotelial que permite al plasma entrar en contacto con el factor tisular (FT), uniéndose al factor VII, activando el complejo FT/VIIa puede activar al factor X y IX. El factor X activa al factor V, puede ser inhibido por la vía del inhibidor del factor tisular (TFP) o por la antitrombina III (ATIII). El complejo FT/VIIa puede autoactivarse. El factor Xa que permanece en la superficie celular puede combinarse con el factor Va para producir trombina (provoca la activación plaquetaria y del factor VIII durante la fase de amplificación).
 - b) Amplificación: La trombina produce la activación de plaquetas las cuales liberan factor Va, el cual es activado por la trombina y el factor Xa.
 - c) Propagación: El complejo activa al factor X, resultando en formación de Xa el cuales 50 veces más eficiente para activar al factor X, que el complejo de FT/VIIa. El factor Xa inicia el ensamble del complejo de protrombinasa, el cual es constituido por el factor Va, Xa y calcio. Este complejo transforma a la protrombina en trombina, con la subsecuente formación de fibrina y la formación del coágulo estable.
- Modelo Clásico
 - a) Vía extrínseca: inicia con una lesión endotelial.
 1. Liberación del factor tisular.
 2. Activación del factor X mediante el factor VII y, en presencia de calcio.
 3. El Xa se combina con el V para formar el complejo llamado *activador de la protrombina*, lo que divide la protrombina para formar la trombina, la cual polimerizara al fibrinógeno para la creación de fibras de fibrina.
 - b) Vía *intrínseca*: inicia por una lesión endotelial.
 1. Activación del factor XII.
 2. El factor XII activado actúa sobre el factor XI.
 3. Activación del factor IX mediante el factor XI activado.
 4. El factor IX activado actúa junto al factor VIII para activar al factor X.
 5. Acción del factor X activado para formar el activador de la protrombina: función del factor V.

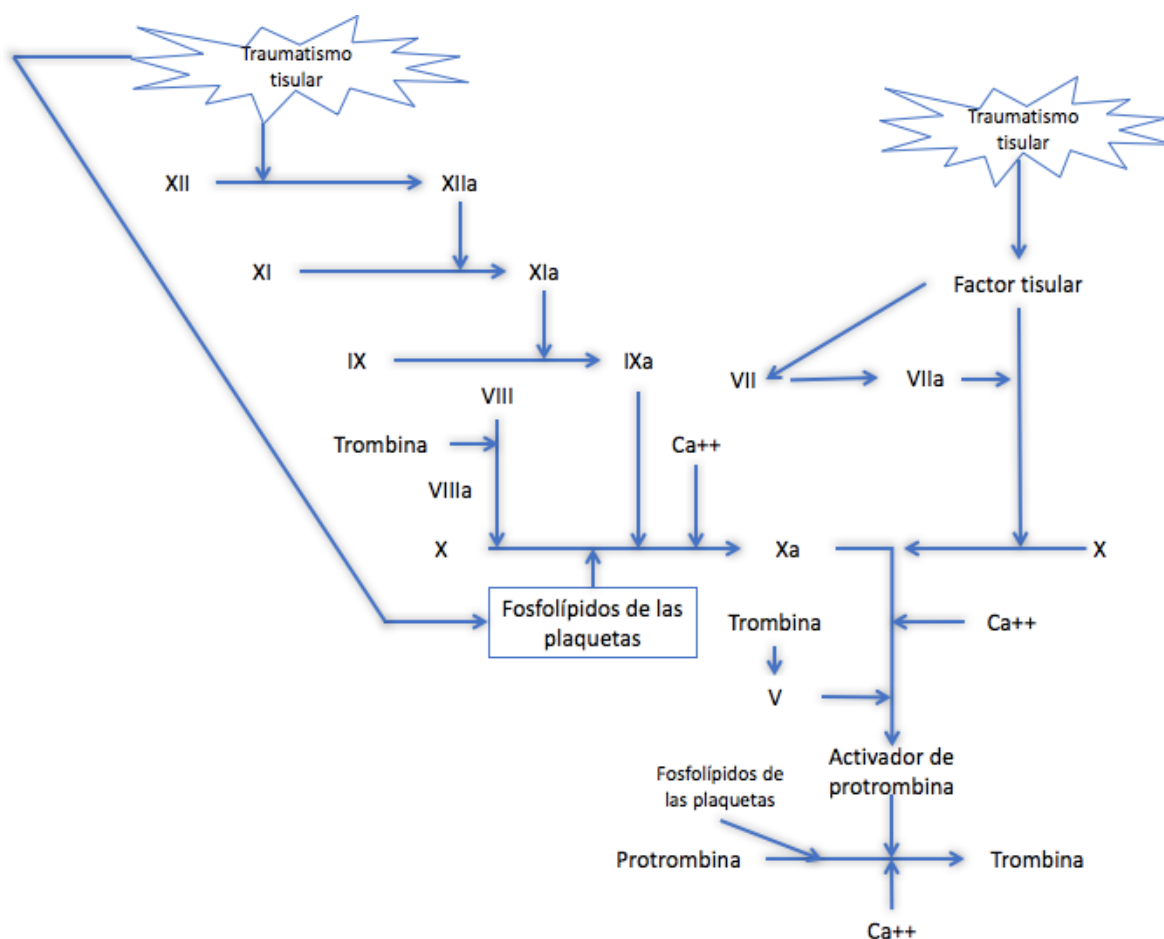


FIGURA 1. Modelo clásico de la coagulación.

Cascada de fibrinólisis

Existen mecanismos inhibitorios que funcionan para prevenir el inicio patológico o la propagación exagerada de la coagulación. La antitrombina III tiene un papel fundamental es activada por heparán sulfato y farmacológicamente por la heparina. La antitrombina actúa inhibiendo todos los factores de coagulación con acción de serinproteasas (IX, X, XI, XII y trombina). Así mismo la trombomodulina, que en unión con la trombina, activa la proteína C y junto la proteína S, inhibe los cofactores de la coagulación factores VIII y V.^(7, 8, 9, 10)

1.3 Pruebas de coagulación.

Las pruebas de coagulación valoran la integridad de las vías de coagulación; por sí mismas, son incapaces de determinar defectos puntuales en la hemostasia, sin embargo, sirven para orientar una sospecha diagnóstica.

Tiempo Parcial de Tromboplastina Activada (TTPa): es útil para evaluar la vía intrínseca y la vía común.

Tiempo de Protrombina (TP): puede evaluar la llamada vía extrínseca junto con la vía común.

INR (International Normalized Ratio): es una medida estandarizada para la medición de TP y surgido en respuesta a efectos adversos relacionados con el uso del TP para evaluar el uso de anticoagulantes orales. ^(7, 8, 9, 10)

Medicamentos anticoagulantes:

- Heparinas de bajo peso molecular: Alargan TTPa
- Inhibidores indirectos del factor Xa: Alargan TTPa (sutilmente)
- Inhibidores directos del factor Xa. Alargan TTPa (sutilmente)
- AVK: provoca alargamiento del TP.
- Inhibidores directos de la trombina: Alargan TP y TTPa.

1.4 Farmacología

Existen diferentes tipos de anticoagulantes y sus mecanismos de acción varían entre sí. Las heparinas actúan a través de la antitrombina (un anticoagulante natural) inhibiendo los factores IIa y Xa. Los AVK actúan mediante la inhibición de la enzima epóxido reductasa de la vitamina K, inhibiendo que el epóxido de la vitamina K se recicle a su forma reducida y activada de vitamina K, inhibiendo así a los factores dependientes de vitamina K (II, VII, IX y X) y factores regulatorios (proteína C, proteína S y proteína Z). El tiempo de inicio de acción es a las 6 horas y su pico máximo es entre 18-20 horas, poseen la característica que se pueden revertir de forma rápida. ^(1, 5, 11)

El mecanismo de acción de los ACO los cuales son inhibidores directos (IIa y Xa).

Dentro de este grupo de fármacos hay diferentes mecanismos de acción:

- Rivaroxabán: inhibidor directo del factor X activado (Xa) que se une específicamente al sitio catalítico de la serina proteasa del FXa, independientemente de la antitrombina, biodisponibilidad 63-79%, se une a proteínas 90% (no dializable), vida media 7-13 horas, eliminación renal 40 %. Antídoto (Andexanet / Aripazine).
- Apixabán: inhibidor directo y reversible del Xa, biodisponibilidad 66%, se une a proteínas 99% (no dializable), 25% se recupera e forma de metabolitos, vida media 8-15 horas. Eliminación fecal 70%, renal 27%. No requiere de ajuste en base a la función renal, a menos que se use en pacientes con FA. Antídoto (Andexanet / Aripazine).
- Edoxabán; no se encuentra disponible en México, inhibidor directo y reversible del Xa, biodisponibilidad 62%, vida media 10-14 horas, el 50% se excreta sin cambios en su estructura vía renal.
- Dabigatran: es un pro fármaco inhibidor directo de la trombina (IIa), biodisponibilidad 7.2%, vida media 12-17 horas, 30% se une a proteínas 30% (dializable), eliminación renal 100%. Antídoto (Idarucizumab / Aripazine).

Se ha observado que los ACO presentan mejoría en la tasa de apego y que su efecto anticoagulante desaparece después de su pender el medicamento por 2-3 dosis.

Basándonos en que cada uno de ellos cuenta con diferente biodisponibilidad, metabolismo y excreción; su administración va a ser diferente para cada uno. ^(1, 4, 11, 12, 13)

1.5 Dosis y vida media

Debido a su diferente biodisponibilidad, metabolismo y excreción; el intervalo de administración varía entre los ACO. Dentro de este contexto es importante recalcar que; Rivaroxabán y Edoxabán, que presentan una vida media más corta,

se administran cada 24 horas; mientras que Apixabán y Dabigatran, que tienen una vida media más larga, su administración es cada 12 horas, por lo que parece que los protocolos de administración no son los ideales. ⁽⁵⁾

Lo previamente mencionado se ve plasmado en estudios como J-ROCKET AF en el cual se demostró que la administración de dosis inferiores 15 miligramos (mg), en tipos específicos de población, puede llevar a presentar concentraciones anticoagulantes efectivas de Rivaroxabán, con la disminución de eventos hemorrágicos, sin que hubiera un incremento en la incidencia de eventos trombóticos. Así mismo mencionar que en otros estudios se ajustó la dosis en base a criterio clínico del médico tratante, con disminución en las concentraciones del fármaco sin que esto presentara repercusión clínica de importancia. ⁽¹³⁾

Es importante mencionar que la vía administración del medicamento puede alterar su farmacodinamia, por ejemplo, al triturar la tableta de rivaroxabán y administrarla en suspensión, disminuye su eficacia en un 18% en comparación con la administración de la tableta completa. ⁽¹³⁾

Se cuenta con información sobre la eficacia y seguridad de estos medicamentos, sin embargo; el régimen de administración no es claro; han sido sometidos a estudios fase II y III; y debido a que presentan alta efectividad para prevenir EVC embólicos, no han proporcionado información suficiente para su posología. Las indicaciones parecen ser tomadas de bases de datos de estudios fase II; para otras indicaciones (TVP o TEP); o de estudios fase II para prevención de EVC usando diversos brazos de estudios fase III, por lo que es probable que la dosis y posología, no este fundamentada en evidencia apropiada o suficiente. ⁽⁵⁾

Los pacientes con falla renal es un factor de riesgo independiente de eventos embólicos y EVC, así como factor de riesgo de sangrado en los pacientes que se encuentran bajo tratamiento anticoagulante; por lo que es importante mencionar

que en aquellos pacientes que con filtración glomerular (TGF) entre 30-49 ml/min se requiere ajuste de dosis; ya la concentración sérica de rivaroxabán es un 25-30% mayor que en pacientes sanos. Los modelos farmacológicos han demostrado que, en pacientes con esta TGF, una reducción del 25% (15 mg) proporcionará una exposición similar a la dosis plena. Así mismo es de suma importancia el hecho que se han realizado estudios con dosis de 10 mg cada 24 de rivaroxaban en pacientes con falla renal moderada, demostrando no inferioridad en comparación con warfarina, sin aumentar el riesgo de sangrado. ⁽³⁾

1.6 Rivaroxabán vs AVK y heparinas.

Rivaroxabán ha demostrado tener efectividad superior a la heparina de bajo peso molecular en la prevención de EVC embólico en pacientes con FA, prevención de trombo-embolismo venoso, en paciente con cirugía ortopédica y en el tratamiento de síndromes coronarios agudos. Cuenta con estudios de no inferioridad en comparación con el uso de enoxaparina y warfarina en TVP. Así mismo se ha demostrado la no inferioridad de Rivaroxaban en comparación con warfarina para la prevención de EVC o embolismo sistémico, sin diferencias significativas en tasa de sangrado mayor, siendo menos frecuente el sangrado letal y de sistema nervioso central con rivaroxaban; sin embargo, aumenta la incidencia de sangrado de tubo digestivo y los requerimientos transfusionales. ^(2, 14)

Así mismo se comprobó que el uso de rivaroxaban en TEP presenta no inferioridad en comparación con el tratamiento estándar (heparina de bajo peso molecular con AVK) con aumento en la recurrencia, pero disminución en la incidencia de episodios de sangrado. También se ha demostrado que una dosis ajustada de rivaroxaban es igual de efectiva para la prevención de trombosis venosa profunda; que la dosis plena. ⁽¹⁴⁾

Los episodios de sangrado mayor asociados al uso de anticoagulantes presentan un incremento en la mortalidad, así como en la incidencia de eventos trombóticos sin importar el tipo de anticoagulante (ACO o AVK). ⁽¹²⁾

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La FA es la arritmia cardiaca más frecuente, en México se presenta en el 1-2% de la población general y su incidencia aumenta conforme a la edad. Esta patología incrementa la incidencia de EVC, recordando que esta es la tercera causa de muerte en México.

Los AVK para su prevención; son los más ampliamente utilizados sin embargo son poco prácticos y presentan múltiples efectos adversos, en la actualidad contamos con ACO los cuales son aparentemente más seguros y fáciles de usar; cuentan con múltiples indicaciones aprobadas para su uso.

Las guías internacionales recomiendan dosis ya estandarizadas para cada patología en específico, sin embargo, no hay información suficiente o adecuada para determinar cuál es la dosis apropiada para el uso en pacientes quienes presentan alto riesgo de sangrado

En base a esto; es que surge el cuestionamiento. ¿Qué pacientes se verán beneficiados de dosis plena o dosis reducidas de ACO? y si es posible saber si esta dosis ajustada podría reducir el riesgo de trombosis, de la mano con el riesgo de sangrado.

Con mi estudio busco encontrar la utilidad, posibles riesgos y beneficios, de rivaroxaban a dosis de 10 mg. Por lo que busco comparar la prevalencia de eventos hemorrágicos y/o trombóticos, en pacientes tratados con 10 mg vs 20 mg (dosis aprobada) en nuestra población.

Al poder determinar quiénes se verán beneficiados y quienes no, se podría disminuir el número de complicaciones y mejorar los esquemas de tratamiento en estos casos especiales, así mismo reducir el costo de atención y optimizar los recursos.

2.1 Pregunta de Investigación

¿Existe diferencia entre la incidencia de eventos tromboticos y/o hemorrágicos en pacientes con fibrilación auricular con alto riesgo de sangrado tratados con Rivaroxabán 10 mg comparados con 20 mg en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos en el periodo comprendido entre enero 2010 y diciembre 2016?

3. JUSTIFICACIÓN

Científica

- Buscar la incidencia de eventos tromboticos y hemorrágicos en pacientes con fibrilación auricular con alto riesgo de sangrado con dosis disminuida (10 mg) de Rivaroxabán en comparación con dosis plena (20 mg) y con ello encontrar si tiene alguna utilidad, posibles riesgos y beneficios.

Al poder determinar quiénes se verán beneficiados y quienes no, se podría disminuir la mortalidad, morbilidad, el número de complicaciones y así mejorar los esquemas de tratamiento en estos casos especiales, así mismo reducir el costo de atención y optimizar los recursos.

Epidemiológica

- Conocer incidencia de eventos tromboticos y hemorrágicos en pacientes con fibrilación auricular con alto riesgo de sangrado con dosis disminuida (10 mg) de rivaroxaban en comparación con dosis plena (20 mg), con el objetivo. Y así poder dictar lineamientos para la gestión de compra de rivaroxaban de diferentes dosis para poder proporcionar dosis optima individualizado en cada paciente.

HIPÓTESIS

- **Hipótesis nula:** se disminuirá la incidencia de eventos trombóticos y/o hemorrágicos, en pacientes con fibrilación auricular con alto riesgo de sangrado con dosis reducida de rivaroxaban en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos en el periodo de enero 2010 y diciembre 2016.
- **Hipótesis alterna:** no se aumenta la incidencia de eventos trombóticos y/o hemorrágicos, en pacientes con fibrilación auricular con alto riesgo de sangrado con dosis reducida de Rivaroxabán en comparación con dosis plena de Rivaroxabán en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos en el periodo de enero 2010 y diciembre 2016.

4. OBJETIVOS

4.1 General

- Comparar la incidencia de eventos trombóticos y hemorrágicos entre los pacientes con fibrilación auricular con alto riesgo de sangrado tratados con dosis de Rivaroxabán disminuidas y plenas en pacientes del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos en el periodo de enero 2010 a diciembre 2016.

4.2 Específicos

- Determinar la incidencia de eventos trombocitos y hemorrágicos en pacientes con fibrilación auricular con alto riesgo de sangrado tratados con dosis reducida de Rivaroxabán en nuestra población.
- Determinar la incidencia de eventos trombóticos y hemorrágicos en pacientes con fibrilación auricular con alto riesgo de sangrado tratados con dosis plena de Rivaroxabán en nuestra población.
- Identificar si la administración de dosis reducida de Rivaroxabán incrementa el riesgo de sangrado sin disminuir el riesgo de trombosis.
- Identificar si la administración de dosis reducida de Rivaroxabán incrementa el riesgo de trombosis sin disminuir el riesgo de sangrado.

- Identificar si existen otros factores de riesgo, los cuales puedan aumentar la incidencia de sangrado y trombosis en pacientes con dosis reducida de Rivaroxabán.

5. ASPECTOS METODOLÓGICOS DEL ESTUDIO

5.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, prospectivo, retrolectivo, longitudinal, analítico. Cohorte retrospectiva.

5.2 Determinación de variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR
Dosis reducida de rivaroxaban	Cualitativa nominal, dicotómica	Dosis de 10 mg de rivaroxaban; el cual es un inhibidor directo de factor Xa.	Uso por más de 1 mes, de rivaroxaban 10 mg vía oral.	Si o no.
Dosis plena de rivaroxaban	Cualitativa nominal, dicotómica	Dosis de 20 mg de rivaroxaban; el cual es un inhibidor directo de factor Xa.	Uso por más de 1 mes, de rivaroxaban 20 mg vía oral.	Si o no.
Fibrilación auricular	Cualitativa nominal, dicotómica	Arritmia cardíaca originada en aurícula, con ausencia de P.	Arritmia cardíaca originada en aurícula, con ausencia de P.	Si o no.
Edad	Cualitativa nominal y continua	Tiempo que ha vivido una persona.	Tiempo que ha vivido una persona, de acuerdo a lo reportado en el expediente clínico.	Menos de 65 años. Más de 65 años. De 0 a infinito.

Género	Cualitativa nominal, dicotómica	Grupo al que pertenecen los humanos de cada sexo.	Grupo al que pertenecen los humanos de cada sexo, de acuerdo a lo reportado en el expediente clínico.	Femenino o masculino.
Enfermedad renal crónica	Cualitativa nominal, dicotómica	Enfermedad crónica compleja que se caracteriza por alteración irreversible de la función renal por más de 3 meses, con tasa de filtración glomerular por debajo de 30 ml/hr.	Disminución de la función así como tasa de filtración glomerular por debajo de 30 ml/hr, por fórmula de Cockroft-Gault por más de 3 meses, de acuerdo a lo reportado en el expediente clínico.	Si o no.
Evento trombótico	Cualitativa nominal, dicotómica	Presencia probable o documentada de evento vascular cerebral isquémico, accidente isquémico transitorio, tromboembolia pulmonar, infarto agudo al miocardio, trombosis venosa profunda.	Disminución u oclusión completa del flujo de sangre arterial, por tiempo suficiente para generar necrosis tisular.	Si o no.

Evento vascular cerebral isquémico	Cualitativa nominal, dicotómica	Presencia documentada de disminución u oclusión total del flujo sanguíneo con daño irreversible al parénquima del sistema nervioso central.	Disminución u oclusión completa del flujo de sangre arterial, por tiempo suficiente para generar necrosis tisular en el sistema nervioso central.	Si o no.
Accidente isquémico transitorio.	Cualitativa nominal, dicotómica	Disminución u oclusión total del flujo sanguíneo al parénquima del sistema nervioso central a cuál revierte en menos de 24 horas sin daño tisular.	Disminución u oclusión completa del flujo de sangre arterial, la cual es reinstituida en menos de 24 horas sin generar necrosis tisular en el sistema nervioso central.	Si o no.
Trombo embolia pulmonar	Cualitativa nominal, dicotómica	Presencia documentada de disminución u oclusión total del flujo sanguíneo con daño irreversible al parénquima pulmonar.	Disminución u oclusión completa del flujo de sangre arterial, por tiempo suficiente para generar necrosis tisular pulmonar.	Si o no.
Infarto agudo al miocardio.	Cualitativa nominal, dicotómica	Presencia documentada de disminución u oclusión total del flujo sanguíneo con daño irreversible al parénquima cardíaco.	Disminución u oclusión completa del flujo de sangre arterial, por tiempo suficiente para generar necrosis tisular cardíaco.	Si o no.

Trombosis venosa profunda	Cualitativa nominal, dicotómica	Presencia documentada de disminución u oclusión total del flujo sanguíneo en sistema venoso profundo.	Disminución u oclusión completa del flujo de sangre arterial, en sistema venoso profundo.	Si o no.
Evento hemorrágico	Cualitativa nominal, dicotómica	Presencia probable o documentada evento vascular cerebral hemorrágico, sangrado de tubo digestivo, hemoptisis, hemorragia.	Extravasación de contenido hemático.	Si o no.
Evento vascular cerebral hemorrágico	Cualitativa nominal, dicotómica	Presencia documentada extravasación de contenido hemático en parénquima del sistema nervioso central.	Extravasación de contenido hemático en parénquima del sistema nervioso central.	Si o no.
Sangrado de tubo digestivo	Cualitativa nominal, dicotómica	Presencia documentada extravasación de contenido hemático en el sistema gastro intestinal.	Extravasación de contenido hemático en el sistema gastro intestinal.	Si o no.
Hemoptisis	Cualitativa nominal, dicotómica	Presencia documentada extravasación de contenido hemático a través del aparato respiratorio.	Extravasación de contenido hemático a través del aparato respiratorio.	Si o no.
Hemorragia	Cualitativa nominal, dicotómica	Presencia documentada extravasación de contenido hemático.	Extravasación de contenido hemático.	Si o no.

Diabetes Mellitus	Cualitativa nominal, dicotómica	Enfermedad crónica, compleja que se caracteriza por descontrol glucémico. (ADA 2016)	Enfermedad crónica, compleja que se caracteriza por descontrol glucémico. (ADA 2016)	Si o no.
Comorbilidades	Cuantitativa discreta	Número de enfermedades que presenta un individuo.	Número de enfermedades que presenta un individuo.	Si o no.

5.3 Universo de trabajo

Pacientes en manejo anticoagulante con rivaroxaban por lo menos de 1 mes, portadores de fibrilación auricular en el periodo comprendido entre enero 2010 a diciembre 2016 en los servicios médicos de petróleos mexicanos.

5.4 Selección de la muestra

Se tomó por conveniencia de acuerdo al año en que se autorizó el uso de este medicamento en la población mexicana, tomando la totalidad de la población en manejo con rivaroxaban con diagnóstico de fibrilación auricular en el periodo comprendido entre enero 2010 a diciembre 2016 en los servicios médicos de Petróleos mexicanos, se realizó un muestreo no aleatorio.

5.5 Instrumentos de recolección de datos

Se revisó el expediente electrónico de cada paciente con manejo con rivaroxaban en el Sistema Integral de Administración Hospitalaria de Petróleos Mexicanos. Se utilizó una cedula como herramienta de recolección de datos, empleando Excel 2015 de Microsoft Office. La recolección de datos fue realizada por el investigador. Donde se recabaron los datos de cada paciente incluyendo: nombre, ficha, edad, sexo, dosis indicada de rivaroxaban fecha de inicio y termino uso de rivaroxaban, patologías y comorbilidades, citometría hemática (hemoglobina, plaquetas), química sanguínea (creatinina), tiempos de coagulación, eventos trombóticos y eventos hemorrágicos.

5.6 Criterios de inclusión

- Pacientes adscritos al servicio de salud de Petróleos mexicanos que recibieron tratamiento con rivaroxaban 10 mg o 20 mg en el periodo comprendido de enero 2010 a diciembre 2016.
- Derechohabientes de Petróleos mexicanos.
- Mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular.
- Paciente en tratamiento con rivaroxaban igual o mayor a 30 días.

5.7 Criterios de exclusión.

- Portadores de enfermedad renal.
- Indicación de Rivaroxabán diferente de fibrilación auricular.
- Uso concomitante de otros anticoagulantes.
- Paciente en tratamiento con rivaroxaban menor a 30 días.

5.8 Criterios de eliminación

- Uso de otros anticoagulantes durante el tratamiento con Rivaroxabán.
- Muerte no asociada a hemorragia o trombosis.
- Suspensión de derechohabiencia.

6. DESARROLLO DEL PROYECTO

Se tomó como muestra la totalidad de paciente bajo tratamiento con rivaroxaban en el periodo comprendido del primero de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2016 del hospital Central Norte de Petróleo Mexicanos, en el cual se analizaron los datos en el expediente electrónico de Servicios Médicos de Petróleos Mexicanos.

Se procedió a crear 2 grupos tomando en cuenta la dosis de Rivaroxabán (20 mg ó 10 mg), riesgo de trombosis ($CHADS_2 >2$) y hemorragia ($HAS-BLED >2$ y $HEMORR_2GES >1$), edad, sexo, consumo de alcohol, tabaquismo, tiempo de uso, presencia de comorbilidades se tomaron en cuenta para este propósito: diabetes mellitus, hipertensión arterial, neoplasias, dislipidemias, insuficiencia venosa

profunda, enfermedades reumáticas, eventos hemorrágicos y eventos trombóticos. Creando un grupo de control exclusivamente de pacientes bajo tratamiento con 20 miligramos de Rivaroxabán.

Se verificó la homogeneidad de la población, demostrando que no existía diferencia estadística entre: dosis administrada, tiempo de administración, edad, genero (comparación de distribución de las muestras con Kolmogorov-Smirnov).

Tampoco se demostró una diferencia en la frecuencia entre presencia de: tabaquismo, hipertensión arterial sistémica e insuficiencia venosa periférica (bondad de ajuste χ^2).

Una vez hecho el análisis uni variado se procedió a hacer el análisis estadístico utilizando como herramientas los siguientes programas: Microsoft Excel 2015, Epi-Info CDC versión 7.0 e IBM SPSS.

6.1 Límite de tiempo y espacio

Este estudio se realizó en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos de enero a febrero a mayo de 2017, tomando de manera retrospectiva a los pacientes en tratamiento con rivaroxaban de enero 2010 a diciembre 2016.

6.2 Cronograma

FECHA DE INICIO: 1 febrero 2016
Períodos en: SEMANAS

FECHA DE TÉRMINO: 31 mayo 2017.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
PRESENTACIÓN DE PROTOCOLO																	
EJECUCIÓN																	
ANÁLISIS																	
PREPARACIÓN DE LA PUBLICACIÓN																	

7. ASPECTOS ÉTICOS Y DE SEGURIDAD

Riesgo de la Investigación

Sin riesgo (XX) Riesgo mínimo () Riesgo mayor al mínimo ()

Cobertura de aspectos éticos

Sin conflicto de intereses.

- Estudio de no intervención.
- El estudio se manejó con estricto apego a las especificaciones de confidencialidad y anonimato de los sujetos participantes de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, descritas en el Título Sexto de Ejecución de la Investigación en las Instituciones de Atención a la Salud, así como el manejo del expediente clínico según la Norma Oficial Mexicana (NOM-004-SSA3-2012).
- De acuerdo a la Declaración de Helsinki.

Medidas de seguridad para los sujetos de estudio

Ninguna.

8. RESULTADOS

A continuación se presenta la descripción, distribución y homogenización de la población estudiada.

De la muestra fueron incluidos 1613 pacientes como población total, de los cuales fueron eliminados 647 pacientes por tener una indicación terapéutica diferentes a las propuestas previamente, quedando 966 pacientes de los cuales se excluyeron 659 pacientes por no cumplir con el mínimo de tiempo de administración y finalmente se excluyeron 126 pacientes portadores de enfermedad renal crónica, quedando una población de 181 pacientes.

Se crearon 2 grupos tomando en cuenta la dosis de Rivaroxabán (20 mg ó 10 mg), riesgo de trombosis (CHADS₂ >2) y hemorragia (HAS-BLED >2 y HEMORR₂GES

>1), edad, sexo, consumo de alcohol, tabaquismo, tiempo de uso, presencia de comorbilidades (diabetes mellitus 2, hipertensión arterial, neoplasias, dislipidemias, insuficiencia venosa profunda, enfermedades reumáticas, eventos hemorrágicos y eventos trombóticos). Creando un grupo de control exclusivamente de pacientes bajo tratamiento con 20 miligramos de Rivaroxabán.

La población se presentó con la siguiente distribución: en cuanto a dosis el 51% (93 pacientes) se le proporciono manejo con Rivaroxabán 20 mg y al 49% (88 pacientes) se les proporciono 10 mg. En relación al tiempo de uso; presento una mediana de 2 meses de uso, de la cual el 72% de la población lo uso por menos de 3 meses y el 28% más de 3 meses. Así mismo presentó una mediana de edad 65 años, siendo el 52% mayor de 65 años y 48% menores de 65 años. Las mujeres representaron el 54% y hombre 46%. (Apéndice 1)

Tampoco se demostró una diferencia en la frecuencia entre presencia de: tabaquismo, hipertensión arterial sistémica e insuficiencia venosa periférica. Se presentó con la siguiente distribución: tabaquismo presente en el 50%, hipertensión arterial sistémica en el 54% de los pacientes e insuficiencia venosa periférica 44% de los pacientes. (Apéndice 1)

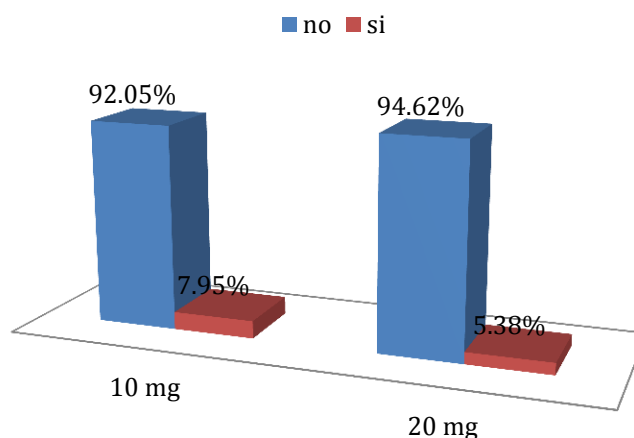
Se pudo documentar diferencia en las siguientes variables: etilismo es cual estuvo presente en solo el 14% de los pacientes, llama la atención que exclusivamente el 16% de los pacientes son portadores de Diabetes Mellitus (sabiendo que ese es un factor de lesión endotelial), así como 22% son portadores de algún tipo de dislipidemia, 14% son portadores de patología reumática y 13% con algún tipo de neoplasia; representando solo el 6% de total de la población aquellos sin comorbilidades. Del total de la población el 39% presento un evento trombótico y 7 % de los pacientes un evento hemorrágico, sin tomar en cuenta la dosis del medicamento. (Apéndice 1)

ANÁLISIS POR VARIABLE

8.1 Eventos trombóticos

En el análisis se observaron los resultados que se comentaran a continuación: en relación a la presencia de eventos trombóticos; la incidencia fue del 61.3 % (54 pacientes) del grupo con dosis reducida, que presento evento trombótico durante su tratamiento; en comparación con el 61.2% (57 pacientes) a los que se les proporcionó dosis de 20 mg, lo que se interpreta en que no existe diferencia significativa de riesgo trombotosis (razón de momios 1.003) entre ambos grupos, calculado con chi cuadrada obteniendo una P significativa de .0001 e intervalos de confianza del 95% (límite inferior 0.55 / límite superior 1.82), siendo estadísticamente significativo. (Tabla 1)

Eventos Trombóticos

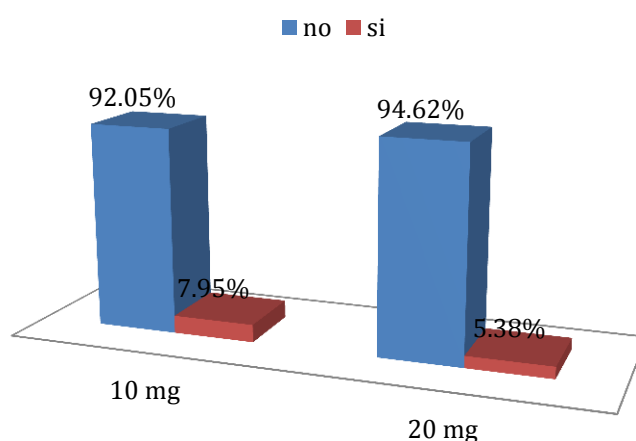


8.2 Eventos hemorrágicos

La presencia de eventos hemorrágicos se presentó de la siguiente manera: del total de los pacientes que fueron sometidos a la administración de 10 mg de Rivaroxabán presentaron un incidencia del 92% (81 pacientes) que no presentaron evento hemorrágico durante el tratamiento, en comparación al 94% (88 pacientes) que se manejaron con dosis plena, calculado con chi-cuadrada con una P de 0.01, siendo un factor protector la dosis plena de Rivaroxabán; con una reducción de

riesgo de -2.57 por razón de momios, con un intervalo de confianza del 95% (límite superior 2.15/ límite inferior 0.20). Lo que traduce que la administración de dosis plena de Rivaroxabán se podría considerar un factor protector para no desarrollar eventos hemorrágicos durante el tratamiento ya que el 7.95% de los pacientes tratados con dosis reducidas podrían presentar evento hemorrágico en comparación al 5.4% de los pacientes que fueron sometidos a dosis plena, lo cual es significativamente estadístico. (Tabla 2)

Eventos Hemorrágicos



Dentro de las variables obtenidas durante el estudio se realizó un análisis multivariado de cada una de ellas en comparación a dosis e incidencia tanto de eventos hemorrágicos como trombóticos, el reporte se detalla a continuación:

8.3 Tiempo de uso

Del 49% de la población total que corresponde a los pacientes que se les proporciono tratamiento con 10 mg de Rivaroxabán (88 pacientes) al 69.3% (61 pacientes) se les proporciono menos de 3 meses y al 30.6% (27 pacientes) por mas de 3 meses. Al 51% (93 pacientes) restante que se le proporciono manejo con Rivaroxabán a dosis plena; el 74.1% (69 pacientes) fue por menos de 3 meses y al 25.8% (24 pacientes) por más de 3 meses. Con la siguiente incidencia:

Eventos trombóticos:

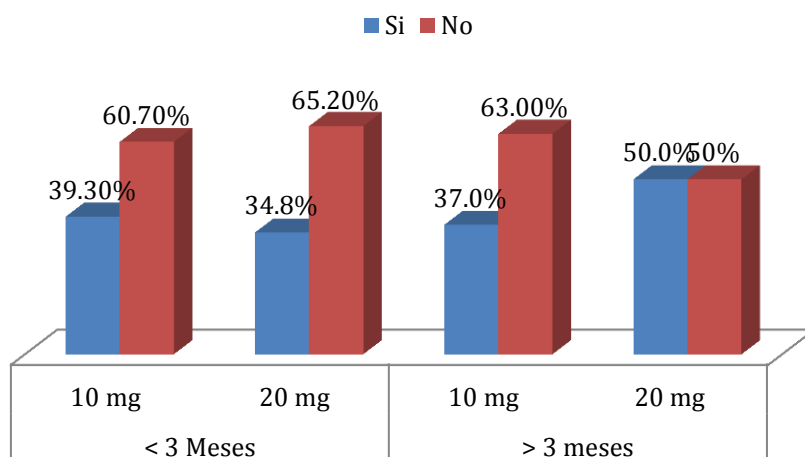
En el grupo de 10 mg el 38.6% (34 pacientes) presentaron eventos trombóticos y 61.3% (54 pacientes) no presentaron eventos de este tipo. Cuando se analiza cada grupo dependiente de dosis y tiempo de administración nos proporciona la siguiente distribución.

En el grupo de tratamiento por menos de tres meses; presento evento trombótico el 70.5% (24 pacientes) y el 29.5% (10 pacientes) en el grupo con tratamiento por más de tres meses. (P: 0.04) siendo estadísticamente significativo.

En el grupo de 20 mg el 38.7% (34 pacientes) presentaron evento trombótico y 61.3% (54 pacientes) no presentaron eventos de este tipo. Cuando se analiza cada grupo dependiente de dosis y tiempo no proporciona la siguiente distribución.

En el grupo de tratamiento por menos de tres meses; presento evento trombótico el 66.7% (24 pacientes) y el 33.3% (12 pacientes) en el grupo con tratamiento por más de tres meses. (P: 1.1) no siendo estadísticamente significativo. (tabla 3)

Trombótico



Eventos hemorrágicos:

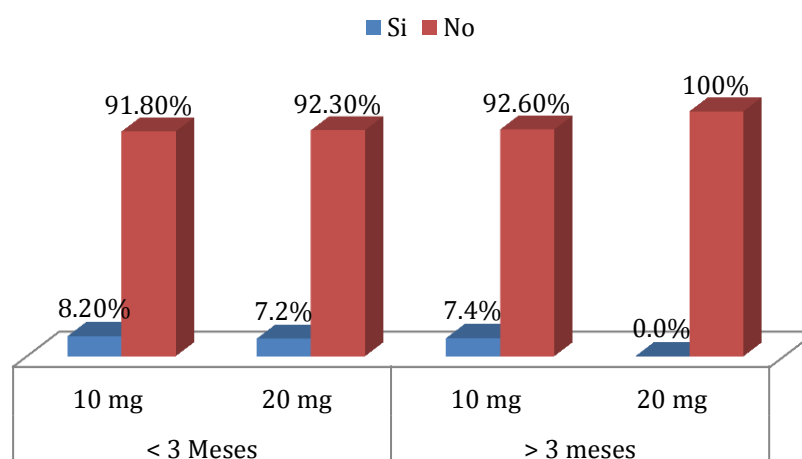
En el grupo de 10 mg el 7.95% (7 pacientes) presentaron evento hemorrágico y 92.05% (81 pacientes) no presentaron eventos de este tipo. Cuando se analiza cada grupo dependiente de dosis y tiempo de administración nos proporciona la siguiente distribución.

En el grupo de tratamiento por menos de tres meses; presento evento hemorrágico el 71.4% (5 pacientes) y el 28.5% (2 pacientes) en el grupo con tratamiento por más de tres meses. (P: 0.015) siendo estadísticamente significativo.

En el grupo de 20 mg el 5.38% (5 pacientes) presentaron eventos hemorrágicos y 94.62% (88 pacientes) no presentaron eventos de este tipo. Cuando se analiza cada grupo dependiente de dosis y tiempo no proporciona la siguiente distribución.

En el grupo de tratamiento por mayor de tres meses; presento evento hemorrágico el 100% (5 pacientes). (P: 0.6) no siendo estadísticamente significativo.

Hemorrágico



8.4 Edad

Del 49% de la población total que corresponde los pacientes a los que se les proporciono tratamiento con 10 mg de Rivaroxabán (88 pacientes) el 29.5% (26 pacientes) son menores de 65 años y al 70.5% (62 pacientes) son mayores de 65 años. Al 51% (93 pacientes) que se les proporciono manejo con Rivaroxabán a dosis plena; el 65.6% (61 pacientes) son menores de 65 años y al 34.4% (32 pacientes) son mayores de 65 años. Con la siguiente incidencia:

Eventos trombóticos:

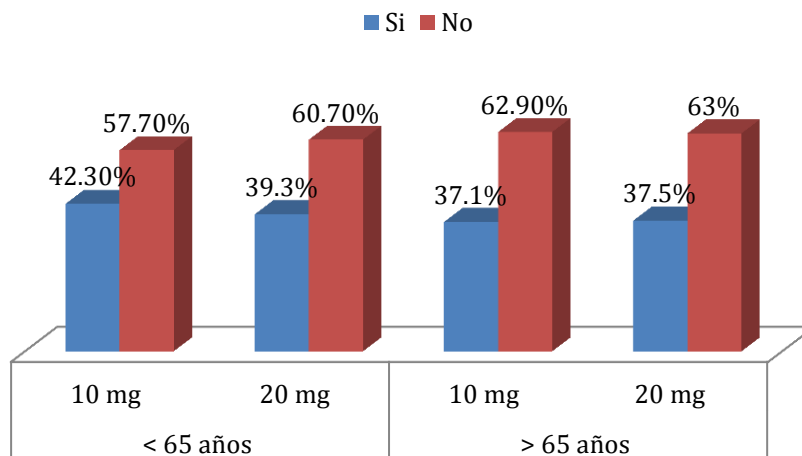
En el grupo de 10 mg el 38.6% (34 pacientes) presentaron evento trombótico y 61.4% (54 pacientes) no presentaron eventos de este tipo. Cuando se analiza cada grupo dependiente de dosis y edad nos proporciona la siguiente distribución.

En el grupo de tratamiento de menores de 65 años; el 32.3% (11 pacientes) presento evento trombótico y el 67.7% (23 pacientes) en el grupo de mayores de 65 años presento evento de este tipo. (P: 0.04) siendo estadísticamente significativo.

En el grupo de 20 mg el 38.7% (36 pacientes) presentaron eventos trombóticos y 62.5% (20 pacientes) no presentaron eventos de este tipo. Cuando se analiza cada grupo dependiente de dosis y edad nos proporciona la siguiente distribución.

En el grupo de menores de 65 años; presento evento trombótico el 66.7% (24 pacientes) y 33.3% (12 pacientes) mayores de 65 años (P: 0.2) siendo estadísticamente significativo.

Trombótico



Eventos hemorrágicos:

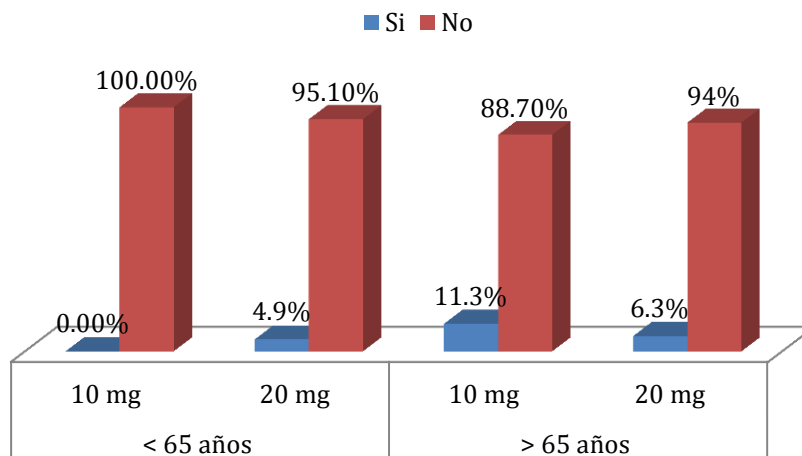
En el grupo de 10 mg el 7.95% (7 pacientes) presentaron evento hemorrágico y 92.05% (81 pacientes) no presentaron eventos de este tipo. Cuando se analiza cada grupo dependiente de dosis y edad nos proporciona la siguiente distribución.

En el grupo de menores de 65 años; ningún paciente presentó evento hemorrágico y el 11.3% (7 pacientes) en el grupo de mayores de 65 años presentó evento de este tipo. (P: 1.18) no siendo estadísticamente significativo.

En el grupo de 20 mg el 5.4% (5 pacientes) presentaron eventos hemorrágicos y 94.6% (88 pacientes) no presentaron eventos de este tipo. Cuando se analiza cada grupo dependiente de dosis y edad nos proporciona la siguiente distribución.

En el grupo de menores de 65 años; presentó evento hemorrágico el 60% (3 pacientes) y 40% (2 pacientes) mayores de 65 años (P: 0.02) siendo estadísticamente significativo.

Hemorrágico



8.5 Sexo

Del 49% de la población total que corresponde los pacientes a los que se les proporciono tratamiento con 10 mg de Rivaroxabán (88 pacientes) el 63.6% (56 pacientes) son mujeres y al 36.4% (32 pacientes) son hombres. Al 51% (93 pacientes) que se les proporciono manejo con Rivaroxabán a dosis plena; el 45.1% (42 pacientes) son mujeres y al 54.8% (51 pacientes) son hombres. Con la siguiente incidencia:

Eventos trombóticos:

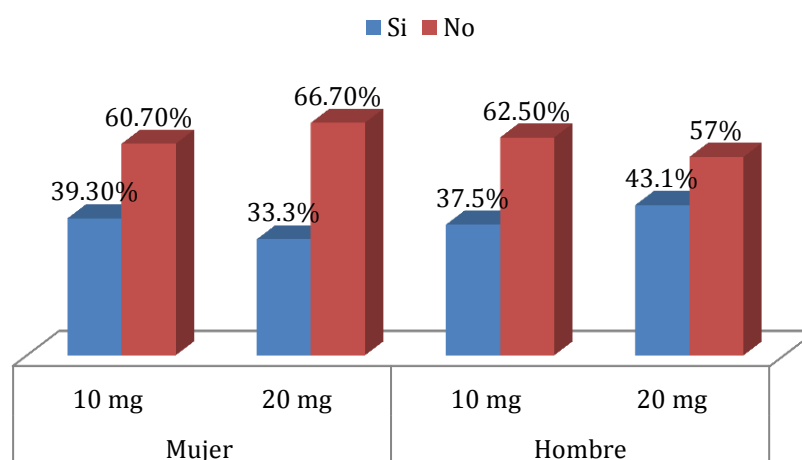
En el grupo de 10 mg el 38.6% (34 pacientes) presentaron evento trombótico y 61.4% (54 pacientes) no presentaron eventos de este tipo. Cuando se analiza cada grupo dependiente de dosis y sexo nos proporciona la siguiente distribución.

En el grupo de mujeres; presento evento trombótico el 64.7% (22 pacientes) y el 35.3% (12 pacientes) en el grupo de hombres presento evento de este tipo. (P: 0.02) siendo estadísticamente significativo.

En el grupo de 20 mg el 38.7% (36 pacientes) presentaron eventos tromboticos y 61.3% (57 pacientes) no presentaron eventos de este tipo. Cuando se analiza cada grupo dependiente de dosis y sexo nos proporciona la siguiente distribución.

En el grupo de mujeres se presentó evento trombotico en el 38.8% (14 pacientes) y 61.2% (22 pacientes) de los hombres presento evento de este tipo (P: 0.09) no siendo estadísticamente significativo.

Trombótico



Eventos hemorrágicos:

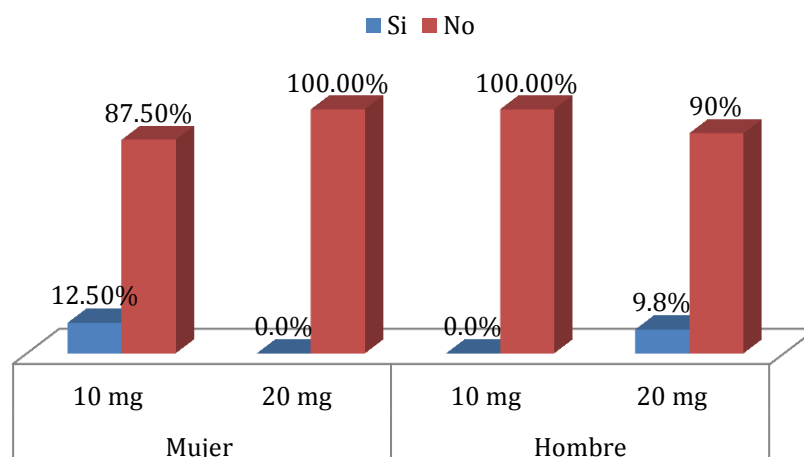
En el grupo de 10 mg el 7.9% (7 pacientes) presentaron evento hemorrágico y 92.1% (54 pacientes) no presentaron eventos de este tipo. Cuando se analiza cada grupo dependiente de dosis y sexo nos proporciona la siguiente distribución.

Los eventos hemorrágicos en este grupo solo se presentaron en mujeres (P: 4.1) sin significancia estadística.

En el grupo de 20 mg el 5.4% (5 pacientes) presentaron eventos hemorrágicos y 94.6% (88 pacientes) no presentaron eventos de este tipo. Cuando se analiza cada grupo dependiente de dosis y sexo nos proporciona la siguiente distribución.

Los eventos hemorrágicos en este grupo solo se presentaron en hombres (P: 2.6) sin significancia estadística.

Hemorrágico



8.6 Tabaquismo

Del 49% de la población total que corresponde los pacientes a los que se les proporciono tratamiento con 10 mg de Rivaroxabán (88 pacientes) el 50.5% (47 pacientes) tienen tabaquismo positivo y el 49.5% (46 pacientes) negaron tabaquismo. Al 51% (93 pacientes) que se les proporciono manejo con Rivaroxabán a dosis plena; el 48.8% (43 pacientes) tienen tabaquismo positivo y el 51.1% (45 pacientes) negaron tabaquismo. Con la siguiente incidencia:

Eventos trombóticos:

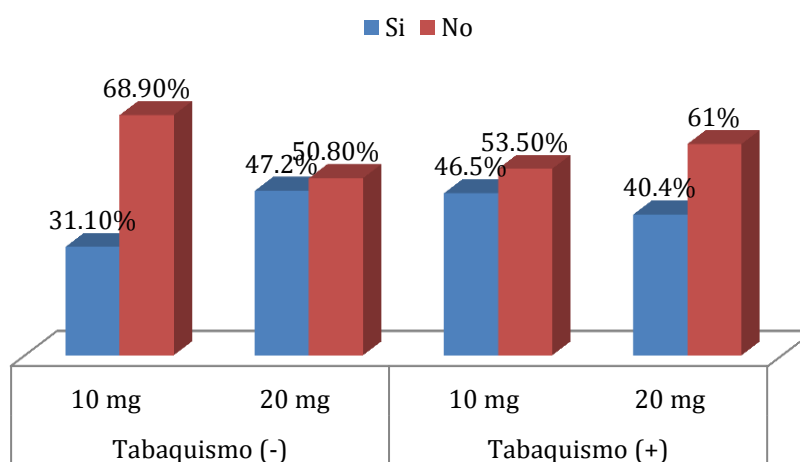
En el grupo de 10 mg el 38.6% (34 pacientes) presentaron evento trombóticos y 61.4% (54 pacientes) no presentaron eventos de este tipo. Cuando se analiza cada grupo dependiente de dosis y tabaquismo nos proporciona la siguiente distribución.

En el tabaquismo positivo; presento evento trombóticos el 41.1% (14 pacientes) y el 58.9% (20 pacientes) en el grupo de tabaquismo negado presento evento de este tipo. (P: 1.5) no siendo estadísticamente significativo.

En el grupo de 20 mg el 38.7% (36 pacientes) presentaron eventos trombóticos y 61.3% (57 pacientes) no presentaron eventos de este tipo. Cuando se analiza cada grupo dependiente de dosis y sexo nos proporciona la siguiente distribución.

En el grupo de tabaquismo positivo se presentó evento trombóticos en el 47.2% (17 pacientes) y 52.8% (19 pacientes) en el grupo de tabaquismo negado presento evento de este tipo (P: 0.01) siendo estadísticamente significativo.

Trombótico



Eventos hemorrágicos:

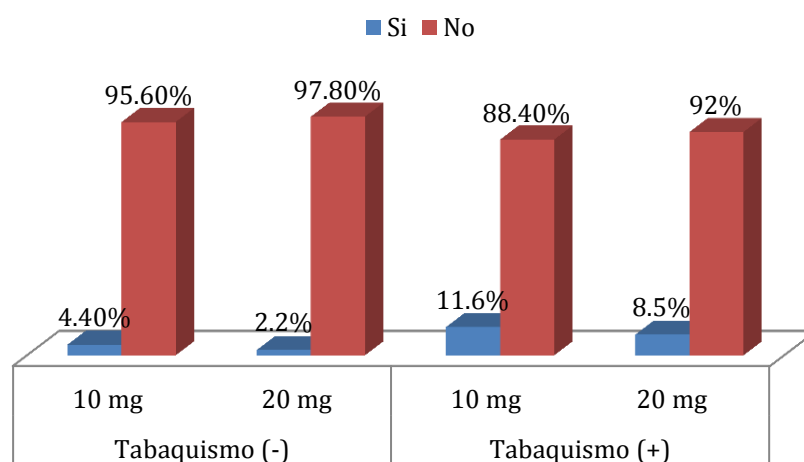
En el grupo de 10 mg el 7.9% (7 pacientes) presentaron evento hemorrágicos y 92.1% (81 pacientes) no presentaron eventos de este tipo. Cuando se analiza cada grupo dependiente de dosis y tabaquismo nos proporciona la siguiente distribución.

En el tabaquismo positivo; presento evento hemorrágico el 71.4% (5 pacientes) y el 28.6% (2 paciente) en el grupo de tabaquismo negado presento evento de este tipo. (P: 0.8) no siendo estadísticamente significativo.

En el grupo de 20 mg el 5.4% (5 pacientes) presentaron eventos hemorrágicos y 94.6% (88 pacientes) no presentaron eventos de este tipo. Cuando se analiza cada grupo dependiente de dosis y sexo nos proporciona la siguiente distribución.

En el grupo de tabaquismo positivo se presentó evento hemorrágico en el 80% (4 pacientes) y 20% (1 paciente) en el grupo de tabaquismo negado presento evento de este tipo (P: 0.8) no siendo estadísticamente significativo.

Hemorrágico



8.7 Etilismo

Del 49% de la población total que corresponde los pacientes a los que se les proporciono tratamiento con 10 mg de Rivaroxabán (88 pacientes) el 11.4% (10 pacientes) tienen etilismo positivo y el 88.6% (78pacientes) negaron etilismo. Al 51% (93 pacientes) que se les proporciono manejo con Rivaroxabán a dosis plena; el 16.1% (15 pacientes) tienen etilismo positivo y el 83.9% (778 pacientes) negaron etilismo. Con la siguiente incidencia:

Eventos trombóticos:

En el grupo de 10 mg el 38.6% (34 pacientes) presentaron evento trombótico y 61.3% (54 pacientes) no presentaron eventos de este tipo. Cuando se analiza

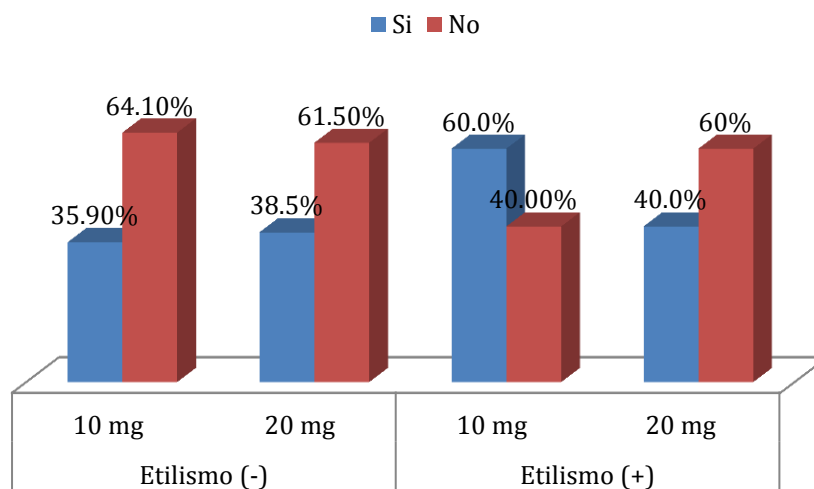
cada grupo dependiente de dosis y etilismo nos proporciona la siguiente distribución.

En el etilismo positivo; presento evento trombótico el 17.7% (6 pacientes) y el 82.3% (78 pacientes) en el grupo de etilismo negado presento evento de este tipo. (P: 1.2) no siendo estadísticamente significativo.

En el grupo de 20 mg el 38.7% (36 pacientes) presentaron eventos trombóticos y 61.3% (57pacientes) no presentaron eventos de este tipo. Cuando se analiza cada grupo dependiente de dosis y etilismo nos proporciona la siguiente distribución.

En el grupo de etilismo positivo se presentó evento trombótico en el 16.7% (6 pacientes) y 83.3% (30 pacientes) en el grupo de etilismo negado presento evento de este tipo (P: 0.01) siendo estadísticamente significativo.

Trombótico



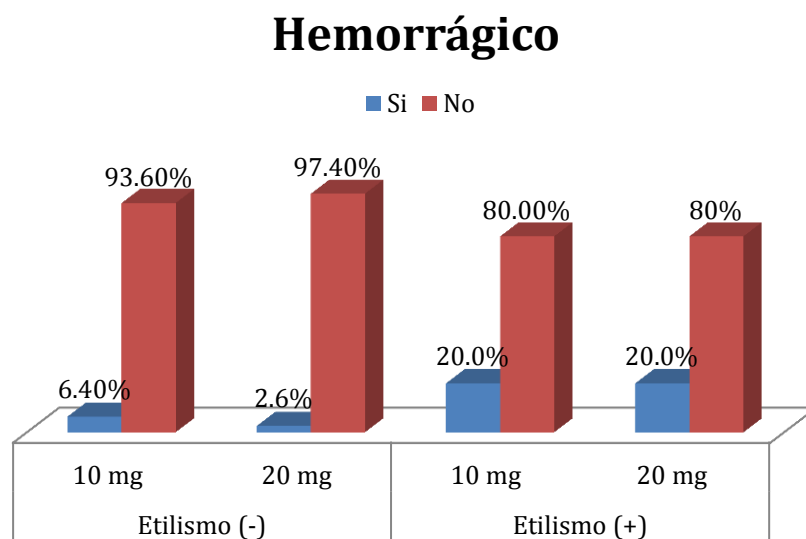
Eventos hemorrágicos:

En el grupo de 10 mg el 7.9% (7 pacientes) presentaron evento hemorrágico y 92.1% (81 pacientes) no presentaron eventos de este tipo. Cuando se analiza cada grupo dependiente de dosis y etilismo nos proporciona la siguiente distribución.

En el etilismo positivo; presento evento hemorrágico el 71.4% (5 pacientes) y el 28.6% (2 pacientes) en el grupo de etilismo negado presento evento de este tipo. (P: 0.7) no siendo estadísticamente significativo.

En el grupo de 20 mg el 5.4% (5pacientes) presentaron eventos hemorrágicos y 94.6% (88pacientes) no presentaron eventos de este tipo. Cuando se analiza cada grupo dependiente de dosis y etilismo nos proporciona la siguiente distribución.

En el grupo de etilismo positivo se presentó evento hemorrágico en el 40% (2 pacientes) y 60% (3 pacientes) en el grupo de etilismo negado presento evento de este tipo (P:4.4) no siendo estadísticamente significativo.



8.8 Diabetes mellitus 2

Del 49% de la población total que corresponde los pacientes a los que se les proporciono tratamiento con 10 mg de Rivaroxabán (88 pacientes) el 38.6% (34 pacientes) son portadores de Diabetes Mellitus 2 y el 61.4% (54 pacientes) no lo son.

Al 51% (93 pacientes) que se les proporciono manejo con Rivaroxabán a dosis plena; el 38.7% (36 pacientes) son portadores de Diabetes Mellitus 2 y el 61.3% (57pacientes) no lo son. Con la siguiente incidencia:

Eventos trombóticos:

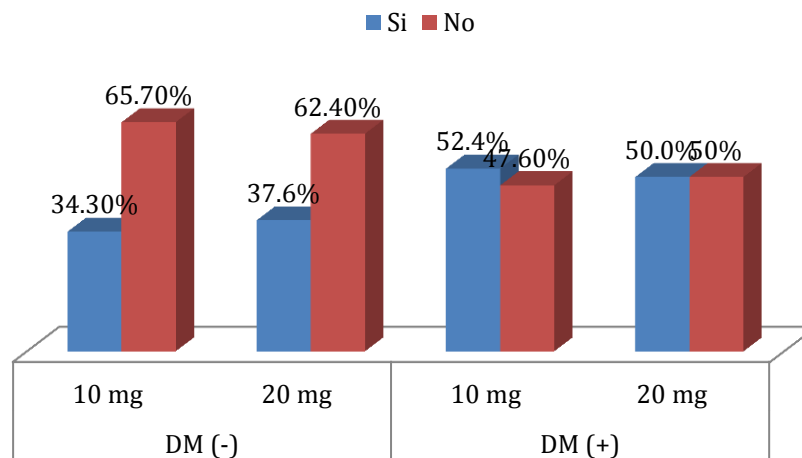
En el grupo de 10 mg el 38.6% (34 pacientes) presentaron evento trombótico y 61.4% (54 pacientes) no presentaron eventos de este tipo. Cuando se analiza cada grupo dependiente de dosis y diagnóstico de Diabetes Mellitus 2 nos proporciona la siguiente distribución.

Portadores de Diabetes Mellitus 2; presento evento trombótico el 32.3% (11 pacientes) y el 67.7% (23 pacientes) en el grupo de no portadores no presento evento de este tipo. (P: 1.5) no siendo estadísticamente significativo.

En el grupo de 20 mg el 38.7% (36 pacientes) presentaron eventos trombóticos y 61.3% (57 pacientes) no presentaron eventos de este tipo. Cuando se analiza cada grupo dependiente de dosis y portadores de Diabetes Mellitus 2 nos proporciona la siguiente distribución.

En el grupo portador de Diabetes Mellitus 2 se presentó evento trombótico en el 11.1% (4 pacientes) y 88.9% (32 pacientes) en el grupo de no portadores presento evento de este tipo (P: 0.09) siendo estadísticamente significativo.

Trombótico



Eventos hemorrágicos:

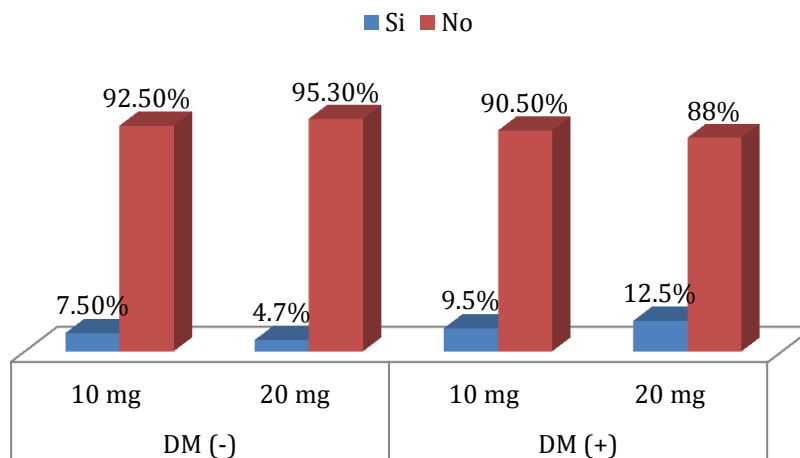
En el grupo de 10 mg el 7.9% (7 pacientes) presentaron evento hemorrágico y 92.1% (81 pacientes) no presentaron eventos de este tipo. Cuando se analiza cada grupo dependiente de dosis y diagnóstico de Diabetes Mellitus 2 nos proporciona la siguiente distribución.

Portadores de Diabetes Mellitus 2; presentaron evento hemorrágico el 28.6% (2 pacientes) y el 71.4% (5 pacientes) en el grupo de no portadores presento evento de este tipo. (P: 0.09) siendo estadísticamente significativo.

En el grupo de 20 mg el 5.4% (5 pacientes) presentaron eventos hemorrágicos y 94.6% (88 pacientes) no presentaron eventos de este tipo. Cuando se analiza cada grupo dependiente de dosis y portador de Diabetes Mellitus 2 nos proporciona la siguiente distribución.

En el grupo portador de Diabetes Mellitus 2 presentó evento hemorrágico en el 20% (1 pacientes) y 80% (4 pacientes) en el grupo de no portadores presento evento de este tipo (P: 0.01) siendo estadísticamente significativo.

Hemorrágico



8.9 Hipertensión arterial sistémica

Del 49% de la población total que corresponde los pacientes a los que se les proporciono tratamiento con 10 mg de Rivaroxabán (88 pacientes) el 59.1% (52 pacientes) son portadores de hipertensión arterial sistémica y el 40.1% (36 pacientes) no lo son. Al 51% (93 pacientes) que se les proporciono manejo con Rivaroxabán a dosis plena; el 48.4% (45 pacientes) son portadores de hipertensión arterial sistémica y el 51.6% (48 pacientes) no lo son. Con la siguiente incidencia:

Eventos trombóticos:

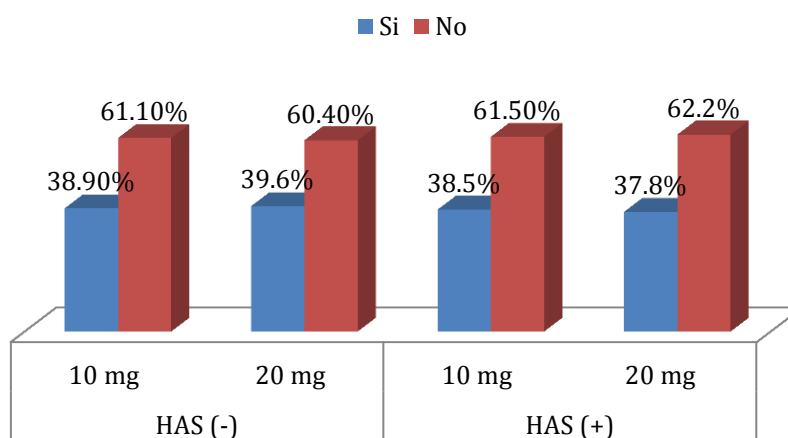
En el grupo de 10 mg el 38.6% (34 pacientes) presentaron evento trombótico y 61.4% (54 pacientes) no presentaron eventos de este tipo. Cuando se analiza cada grupo dependiente de dosis y diagnóstico de hipertensión arterial sistémica nos proporciona la siguiente distribución.

Portadores de hipertensión arterial sistémica; presento evento trombótico el 58.8% (20 pacientes) y el 41.1% (14 pacientes) no portadores presento evento de este tipo. (P: 0.0016) siendo estadísticamente significativo.

En el grupo de 20 mg el 37.7% (36 pacientes) presentaron eventos trombóticos y 61.3% (57 pacientes) no presentaron eventos de este tipo. Cuando se analiza cada grupo dependiente de dosis y portadores de hipertensión arterial sistémica nos proporciona la siguiente distribución.

En el grupo portador de hipertensión arterial sistémica se presentó evento trombótico en el 47.2% (17 pacientes) y 52.8% (19 pacientes) en el grupo de no portadores presento evento de este tipo (P: 0.03) estadísticamente significativo.

Trombótico



Eventos hemorrágicos:

En el grupo de 10 mg el 7.9% (7 pacientes) presentaron evento hemorrágico y 92.1% (81 pacientes) no presentaron eventos de este tipo. Cuando se analiza cada grupo dependiente de dosis y diagnóstico de hipertensión arterial sistémica nos proporciona la siguiente distribución.

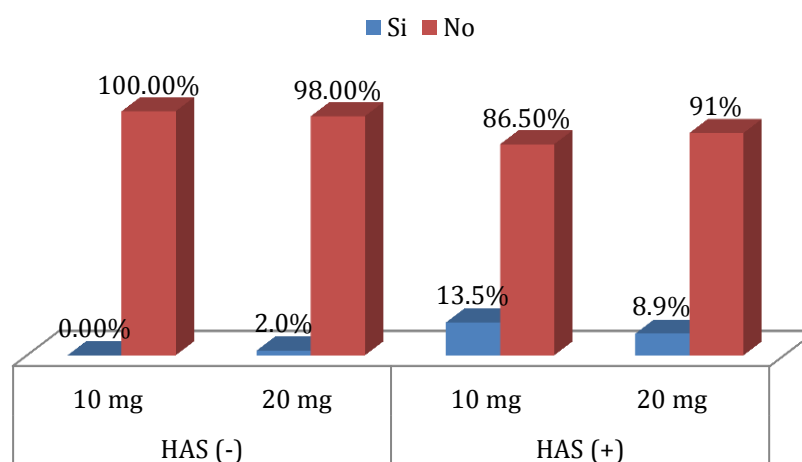
Todos los pacientes portadores de hipertensión arterial sistémica en este grupo presento evento hemorrágico (P: 3.5) siendo estadísticamente significativo.

En el grupo de 20 mg el 5.4% (5 pacientes) presentaron eventos hemorrágicos y 94.6% (88 pacientes) no presentaron eventos de este tipo. Cuando se analiza

cada grupo dependiente de dosis y portador de hipertensión arterial sistémica nos proporciona la siguiente distribución.

En el grupo portador de hipertensión arterial sistémica se presentó evento hemorrágico en el 80% (4 pacientes) y 20% (1 paciente) en el grupo de no portadores presento evento de este tipo (P:0.9) no siendo estadísticamente significativo.

Hemorrágico



8.10 Dislipidemia

Del 49% de la población total que corresponde los pacientes a los que se les proporciono tratamiento con 10 mg de Rivaroxabán (88 pacientes) el 21.6% (19 pacientes) son portadores de dislipidemia y el 78.4% (69 pacientes) no lo son. Al 51% (93 pacientes) que se les proporciono manejo con Rivaroxabán a dosis plena; el 22.6% (21 pacientes) son portadores de dislipidemia y el 77.4% (72 pacientes) no lo son. Con la siguiente incidencia:

Eventos trombóticos:

En el grupo de 10 mg el 38.6% (34 pacientes) presentaron evento trombótico y 61.4% (54 pacientes) no presentaron eventos de este tipo. Cuando se analiza

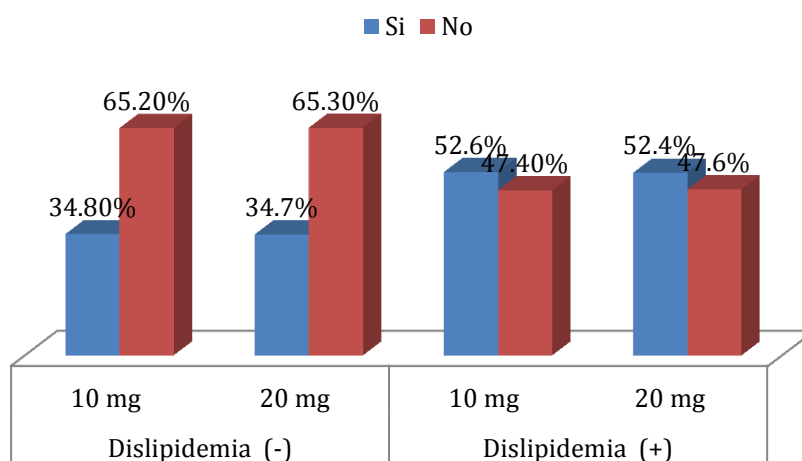
cada grupo dependiente de dosis y diagnóstico de dislipidemia nos proporciona la siguiente distribución.

Portadores de dislipidemia; presento evento trombótico el 29.4% (10 pacientes) y el 70.6% (24 pacientes) en el grupo de etilismo negado presento evento de este tipo. (P: 1.3) no siendo estadísticamente significativo.

En el grupo de 20 mg el 38.7% (36 pacientes) presentaron eventos trombóticos y 61.3% (57 pacientes) no presentaron eventos de este tipo. Cuando se analiza cada grupo dependiente de dosis y portadores de dislipidemia nos proporciona la siguiente distribución.

En el grupo portador de dislipidemia se presentó evento trombótico en el 30.6% (11 pacientes) y 69.4% (25 pacientes) en el grupo de no portadores presento evento de este tipo (P: 1.4) no siendo estadísticamente significativo.

Trombótico



Eventos hemorrágicos:

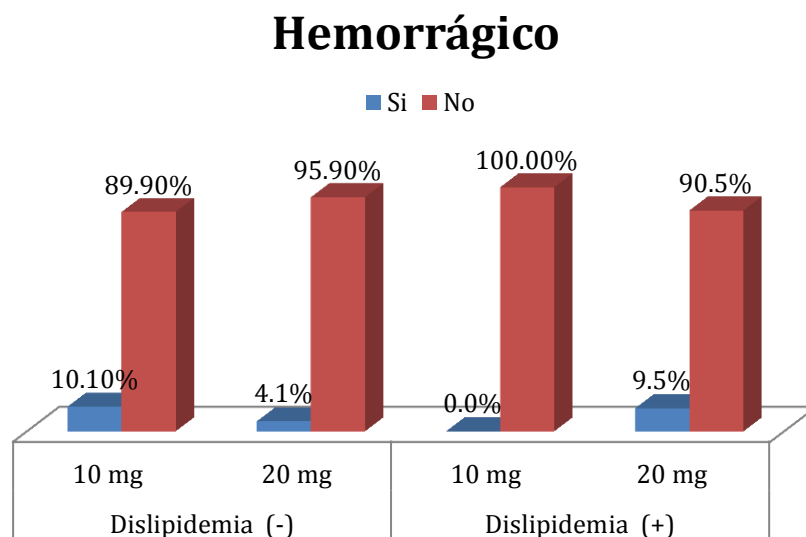
En el grupo de 10 mg el 7.9% (7 pacientes) presentaron evento hemorrágico y 92.1% (81 pacientes) no presentaron eventos de este tipo. Cuando se analiza

cada grupo dependiente de dosis y diagnostico de dislipidemia nos proporciona la siguiente distribución.

Ningún portador de dislipidemia; presento evento hemorrágico en este grupo. (P: 0.9) no siendo estadísticamente significativo.

En el grupo de 20 mg el 5.4% (5 pacientes) presentaron eventos hemorrágicos y 94.6% (88 pacientes) no presentaron eventos de este tipo. Cuando se analiza cada grupo dependiente de dosis y portador de dislipidemia nos proporciona la siguiente distribución.

En el grupo portador de dislipidemia se presentó evento hemorrágico en el 40% (2 pacientes) y 60% (3 pacientes) en el grupo de no portadores presento evento de este tipo (P:0.1) no siendo estadísticamente significativo.



8.11 Insuficiencia Venosa Profunda

Del 49% de la población total que corresponde los pacientes a los que se les proporciono tratamiento con 10 mg de Rivaroxabán (88 pacientes) el 34.1% (30 pacientes) son portadores de insuficiencia venosa profunda y el 65.9% (58pacientes) no lo son. Al 51% (93 pacientes) que se les proporciono manejo con

Rivaroxabán a dosis plena; el 52.7 (49pacientes) son portadores de insuficiencia venosa profunda y el 47.2% (44 pacientes) no lo son. Con la siguiente incidencia:

Eventos trombóticos:

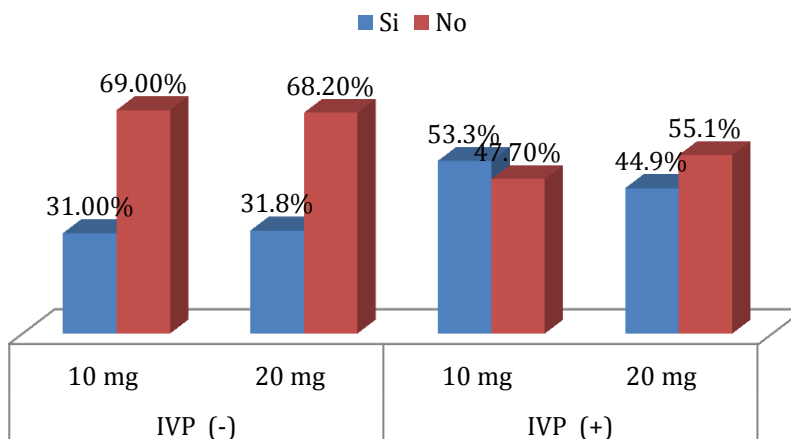
En el grupo de 10 mg el 38.6% (34 pacientes) presentaron evento trombótico y 61.4% (54 pacientes) no presentaron eventos de este tipo. Cuando se analiza cada grupo dependiente de dosis y diagnóstico de insuficiencia venosa profunda nos proporciona la siguiente distribución.

Portadores de insuficiencia venosa profunda; presento evento trombótico el 47.1% (16 pacientes) y el 52.9% (18 pacientes) en el grupo de etilismo negado presento evento de este tipo. (P: 0.7) siendo estadísticamente significativo.

En el grupo de 20 mg el 38.7% (36 pacientes) presentaron eventos trombóticos y 61.3% (57 pacientes) no presentaron eventos de este tipo. Cuando se analiza cada grupo dependiente de dosis y portadores de insuficiencia venosa profunda nos proporciona la siguiente distribución.

En el grupo portador de insuficiencia venosa profunda se presentó evento trombótico en el 61.1% (22 pacientes) y 38.8% (14 pacientes) en el grupo de no portadores presento evento de este tipo (P: 1.16) no siendo estadísticamente significativo.

Trombótico



Eventos hemorrágicos:

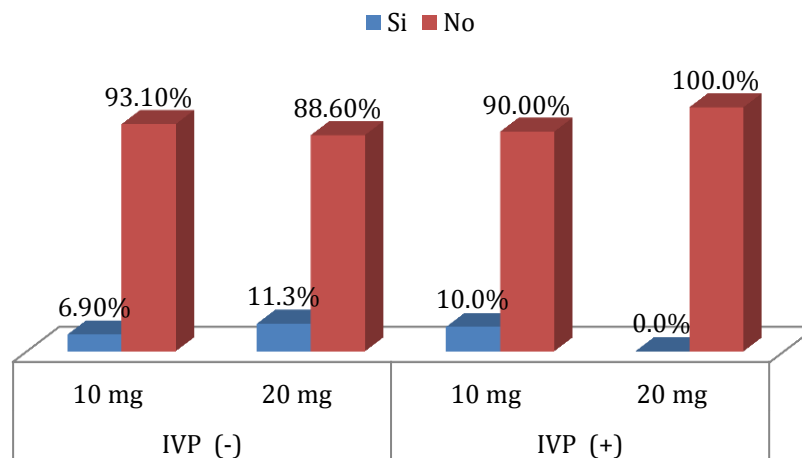
En el grupo de 10 mg el 7.9% (7 pacientes) presentaron evento hemorrágico y 92.1% (81 pacientes) no presentaron eventos de este tipo. Cuando se analiza cada grupo dependiente de dosis y diagnóstico de insuficiencia venosa profunda nos proporciona la siguiente distribución.

Portador de insuficiencia venosa profunda; presento evento hemorrágico el 42.8% (3 pacientes) y el 57.1% (4 pacientes) en el grupo de no portadores presento evento de este tipo. (P: 0.0089) no siendo estadísticamente significativo.

En el grupo de 20 mg el 5.4% (5 pacientes) presentaron eventos hemorrágicos y 94.6% (88 pacientes) no presentaron eventos de este tipo. Cuando se analiza cada grupo dependiente de dosis y portador de insuficiencia venosa profunda nos proporciona la siguiente distribución.

Ningún paciente portador de insuficiencia venosa profunda presentó evento hemorrágico (P:3.86) no siendo estadísticamente significativo.

Hemorrágico



9. DISCUSIÓN

Posterior a haber analizado cada uno de los aspectos de este tipo de fármacos se podemos concluir que en aquellos pacientes que se someterán a manejo con anticoagulación oral; se tienen que tomar en cuenta múltiples factores para poder determinar el medicamento ideal para su manejo. Como ya se había mencionado previamente los ACO presenta numerosas ventajas en comparación a los AVK. Sin embargo en aquellos pacientes con alto riesgo de sangrado, que requieran manejo con ACO; no se ha establecido la dosis ideal para el manejo seguro de estos. En este estudio se intentó determinar cuáles factores se deben de tomar en cuenta para elegir la dosis ideal para cada paciente.

Debemos mencionar que se cumplió el objetivo general del estudio el cual era comparar la incidencia de eventos adversos en cada uno de los grupos, todo gracias a cumplieron objetivos específicos del estudio entre los cuales se pudo conocer la incidencia de eventos adversos en cada uno de los grupos; con las siguientes conclusiones:

Dentro de la comparación de ambos grupos se puede concluir que; en pacientes con alto riesgo de sangrado el manejo con Rivaroxabán a dosis plena en

comparación a dosis reducida. Presentan una efectividad similar para la prevención de eventos tromboticos (94.6% vs. 92.5%) con una (P: 0.001) estadísticamente significativo, así mismo cuando se compara la incidencia de eventos hemorrágicos tampoco se encuentra diferencia significativa entre ambos grupos, lo cual es estadísticamente significativo (P: 0.01). Con lo que podemos concluir que se descarta la hipostasis nula, validando así la hipótesis alterna, en la que no encuentran diferencias en la incidencia de eventos tromboticos y hemorrágicos en este grupo de pacientes.

Se tienen que tomar en cuenta diversos factores; por lo que se analizaron múltiples variables, las cuales nos podría ayudar a estratificar el riesgo de sangrado y trombosis, individualizando el tratamiento en cada paciente. Tomando en cuenta estas variables podríamos incrementar la eficacia del manejo así mismo reducir costos de tratamiento y en la incidencia de complicaciones. Pudiendo con esto mejorar la supervivencia de los pacientes.

Sabiendo la incidencia de eventos tromboticos y hemorrágicos en cada uno de los grupos se procedió a hacer el análisis multivariado, con el objetivo de saber que dosis es la ideal para cada paciente en específico, cumpliendo con ello todos los objetivos del estudio. Lo cual nos ayudó a determinar si existen otros factores que nos puedan ayudar en la decisión de que dosis administrar. Se obtuvieron las siguientes conclusiones:

En relación al tiempo de uso se puede concluir que es fundamental para decidir la dosis, ya que: en aquellos pacientes que se planea tratamiento por menos de tres meses, la dosis plena presenta efectividad superior a dosis reducida en prevención de eventos tromboticos, no así en aquellos pacientes con una duración de tratamiento superior a los 3 meses. En los que se pudo observar que la incidencia de eventos trombotico es significativamente inferior en el grupo de dosis reducida. Cuando se analizó la incidencia de eventos hemorrágicos se pudo observar no hay diferencia en la prevalencia de estos, en ambos grupos, cuando

la duración del tratamiento es menor de tres meses, no así cuando el tratamiento es prolongado, en donde se pudo observar se observa que la incidencia de sangrado incrementa en el grupo de dosis reducida no siendo estadísticamente significativo.

Cuando se analizó a la población dividiéndola en grupos de edad, poniendo como corte 65 años, basándonos en estudios previos en los que se había demostrado que se habían encontrado diferencia entre estos grupos y en la mediana de edad de este estudio, se pudo concluir que: no hay diferencia significativa en la incidencia de eventos trombóticos entre ambos grupos, no así en la incidencia de eventos hemorrágicos en la cual se demostró que en pacientes menores de 65 años el riesgo de sangrado se incrementó con la administración de dosis plena y que en aquellos mayores de 65 años la incidencia de eventos hemorrágicos siendo estadísticamente significativo ($P: 0.02$). Por lo que se puede concluir que aquellos pacientes menores de 65 años se verán beneficiados de la reducción en la dosis no así en los mayores de 65 años, en los que se incrementa el riesgo de sangrado de forma significativa con la administración de dosis.

Cuando se compararon los grupos por género se pudo observar que: las mujeres son más propensas a presentar eventos hemorrágicos y hemorrágicos con dosis reducida, no así los hombres quienes presentaron mayor incidencia de eventos trombóticos y hemorrágicos con dosis plena, sin significancia estadística ($P: 0.09$). Por lo que se puede concluir que las mujeres se verán beneficiadas con la administración de dosis plena y los hombres con dosis reducida del fármaco, sin embargo es necesario hacer más estudios para poder concluir que esta aseveración es correcta.

En cuanto al tabaquismo se concluye que se incrementa el riesgo de trombosis y hemorragias sin importar dosis. Siendo más marcada esta diferencia en pacientes que se sometieron a dosis reducida. Es importante mencionar que en aquellos pacientes que negaron el hábito tabáquico se observó menor incidencia de

eventos trombóticos y hemorrágicos; en el grupo en manejo con dosis reducida en comparación con el grupo que recibió dosis plena. Por lo que se puede concluir que: es de vital importancia la suspensión definitiva del tabaquismo en aquellos pacientes que serán sometidos a manejo con ACO. Así mismo es importante mencionar que aquellos pacientes que no sean fumadores se verán beneficiados del manejo con dosis reducida de Rivaroxabán.

En cuanto al grupo de paciente en los que se documentó etilismo, se observó que presentan aumento en la incidencia de los eventos trombóticos con dosis reducida significativamente estadístico ($P: 0.01$). No se documentaron otras diferencias entre ambos grupos, por lo que se puede concluir que en pacientes alcohólicos se deberá indicar dosis plena para prevención de eventos trombóticos.

El 94% de los pacientes que fueron sometidos a manejo con ACO presentaban alguna comorbilidad, las cuales analizaron cada una por aparte arrojándonos los siguientes resultados:

En paciente diabéticos, por la presencia de inflamación crónica y daño endotelial se sabe que presentan mayor riesgo de complicaciones, lo cual quedo manifiesto de nueva cuenta en este estudio. Pudiendo observar un discreto incremento en la incidencia de eventos trombóticos sin significancia estadística ($P: 0.09$), por lo que se deben de realizar más estudios para poder determinar el papel de la Diabetes Mellitus 2 en el riesgo de trombosis en pacientes bajo manejo con Rivaroxabán.

De la porción de la población analizada, los portadores de hipertensión arterial no presentaron diferencias significativas en la incidencia de complicaciones hemorrágicas y trombóticas en ambos grupos. Por lo que la hipertensión no parece ser un criterio para la determinación ideal de la dosis.

Las dislipidemias jugaron un papel importante en la determinación de dosis ya que se pudo observar que en los pacientes portadores de dislipidemia (no

especificada) se incrementa el riesgo tanto de trombosis como de sangrado. Sin embargo y debido a que no era el objetivo de este estudio; se debe de estudiar qué tipo específico de dislipidemia podría ser la responsable del incremento en dicha incidencia.

En aquellos pacientes que contaban con diagnóstico previo de insuficiencia venosa profunda, es decir pacientes con alto riesgo trombótico, se pudo documentar que presentar un riesgo incrementado de trombosis así como en la incidencia de eventos hemorrágicos en el grupo de dosis reducida. Por lo que se les debe de administrar dosis plena de Rivaroxabán (P: 0.0089).

10. CONCLUSIONES

El manejo con ACO presenta múltiples ventajas sobre los AVK, sin embargo no se ha determinado la dosis para pacientes que presentan alto riesgo de hemorragia, ante el análisis de múltiples variables se pueden enlistar las siguientes recomendaciones:

No se demostró que haya diferencia significativa en la incidencia de eventos trombóticos y hemorrágicos en puentes tratados con dosis plena y reducida de Rivaroxabán con alto riesgo de sangrado. Sin embargo se deben de tomar en cuenta las siguientes consideraciones.

- En pacientes que se planee proporcionar tratamiento por menos de 3 meses se elija dosis plena y en aquellos que se planee prologar el tratamiento más allá de 3 meses se elija dosis reducida.
- Los pacientes menores de 65 años se verán beneficiados de la reducción en la dosis no así en los mayores de 65 años, en los que se incrementa el riesgo de sangrado.

- Las mujeres se verán beneficiadas con la administración de dosis plena y los hombres con dosis reducida del fármaco (es necesario hacer más estudios).
- Es de vital importancia la suspensión definitiva del tabaquismo en aquellos pacientes que serán sometidos a manejo con ACO.
- Pacientes que no fumadores se verán beneficiados del manejo con dosis reducida de Rivaroxabán.
- Pacientes alcohólicos se deberá indicar dosis plena para prevención de eventos trombóticos.
- Los portadores de dislipidemia presentan incremento en el riesgo de sangrado y hemorragia cuando se les administra dosis plena de Rivaroxabán.
- Se sugiere que los pacientes con alto riesgo trombótico (por ejemplo portadores de insuficiencia venosa profunda) sean tratados con dosis plena de Rivaroxabán.

11. RECOMENDACIONES

En base a los resultados obtenidos se podría concluir que en pacientes con alto riesgo de sangrado la dosis reducida de Rivaroxabán no presenta ventajas significativas sobre la dosis plena, con una no inferioridad en comparación a dosis plena. Sin embargo se podrían reducir costos de tratamiento, haciendo factible que mayor porcentaje de la población general que requiera anticoagulación pueda acceder a este tipo de fármacos; ya que han demostrado ventajas substanciales sobre los AVK.

El estudio presenta la limitante de este estudio es que es retrospectivo y con una muestra pequeña, por lo que se recomienda realizar estudios prospectivos incluyendo a mayor número de pacientes donde se pueda establecer si existe concordancia entre la dosis de Rivaroxabán y la presencia de eventos hemorrágicos y trombóticos.

Se deben de realizar más estudios para poder determinar la relación directa de factores de riesgo con la presencia de eventos hemorrágicos así como trombóticos.

REFERENCIAS

1. Alcocer L. Challenges and Treatment for Stroke Prophylaxis in Patients with Atrial Fibrillation in Mexico: A Review. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2016;16(3):171-182.
2. Patel, M., Mahaffey, K., Garg, J., Pan, G., Singer, D., Hacke, W., Breithardt, G., Halperin, J., Hankey, G., Piccini, J., Becker, R., Nessel, C., Paolini, J., Berkowitz, S., Fox, K. and Califf, R. (2011). Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 365(10), pp.883-891.
3. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S, Uchiyama S, Goto S et al. Safety and Efficacy of Adjusted Dose of Rivaroxaban in Japanese Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Circulation Journal*. 2013;77(3):632-638.
4. Bauer K. Targeted Anti-Anticoagulants. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(6):569-571.
5. Ieko M, Naitoh S, Yoshida M, Takahashi N. Profiles of direct oral anticoagulants and clinical usage—dosage and dose regimen differences. *Journal of Intensive Care*. 2016;4(1).
6. Schulman S, Crowther M. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood*. 2012;119(13):3016-3023.
7. Burghaus R, Coboeken K, Gaub T, Kuepfer L, Sensse A, Siegmund H et al. Evaluation of the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Using a Computer Model for Blood Coagulation. *PLoS ONE*. 2011;6(4):e17626.
8. Davì, G. and Patrono, C. (2007). Platelet Activation and Atherothrombosis. *The new england journal of medicine*, 357(24), pp.2482-2494.
9. Jennings LK. (2009). Mechanisms of platelet activation: need for new strategies to protect against platelet-mediated atherothrombosis. *Thromb Haemost*. 102:248-257.

10. Flores Rivera, O., Ramírez Morales, K., Meza Márquez, J. and Nava López, J. (2014). Fisiología de la coagulación. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 37, pp.S382-S386.
11. Vargas Ruiz Á, Ramírez López A, Medina Viramontes M. Nuevos anticoagulantes: dabigatrán, rivaroxabán y apixabán. *Gaceta Medica de México*. 2012;148:257-264.
12. Siegal D, Curnutte J, Connolly S, Lu G, Conley P, Wiens B et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(25):2413-2424.
13. Okata T, Toyoda K, Okamoto A, Miyata T, Nagatsuka K, Minematsu K. Anticoagulation Intensity of Rivaroxaban for Stroke Patients at a Special Low Dosage in Japan. *PLoS ONE*. 2014;9(11):e113641.
14. Büller H, Prins M, Lensing A, Decousus H, Jacobson B, Minar E et al. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(14):1287-1297.
15. Fleming T, Emerson S. Evaluating Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation — Regulatory Considerations. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(17):1557-1559.
16. J. del Zoppo G, Eliasziw, M. New Options in Anticoagulation for Atrial Fibrillation. *nejm*. 2011;365(10).
17. Mekaj A, Mekaj Y, Duci S, Miftari E. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2015;:967.
18. López-Sendón J, Merino J. Avances en anticoagulación oral: papel del rivaroxabán Resultados e implicaciones del estudio ROCKET. *Rev Esp Cardiol*. 2013;13:42-46
19. Cohen A, Spiro T, Büller H, Haskell L, Hu D, Hull R et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in Acutely Ill Medical Patients. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(6):513-523.

20. Madan S, Shah S, Partovi S, Parikh S. Use of novel oral anticoagulant agents in atrial fibrillation: current evidence and future perspective. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2014;4(4):314-323.
21. Pisters R, Lane D, Nieuwlaat R, de Vos C, Crijns H, Lip G. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. *Chest*. 2010;138(5):1093-1100.
22. Lip G, Frison L, Halperin J, Lane D. Comparative Validation of a Novel Risk Score for Predicting Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(2):173-180.
23. Gage B. Selecting Patients With Atrial Fibrillation for Anticoagulation: Stroke Risk Stratification in Patients Taking Aspirin. *Circulation*. 2004;110(16):2287-2292.
24. Singer D, Albers G, Dalen J, Fang M, Go A, Halperin J et al. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation. *Chest*. 2008;133(6):546S-592S.
25. Olesen J, Torp-Pedersen C, Hansen M, Lip G. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0–1: A nationwide cohort study. *Thrombosis and Haemostasis*. 2012;107(6):1172-1179.
26. Yarmohammadi H, Varr B, Puwanant S, Lieber E, Williams S, Klostermann T et al. Role of CHADS2 Score in Evaluation of Thromboembolic Risk and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Direct Current Cardioversion (from the ACUTE Trial Substudy). *The American Journal of Cardiology*. 2012;110(2):222-226.
27. Lip G, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane D, Crijns H. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach. *Chest*. 2010;137(2):263-272.
28. Ntaios G, Lip G, Makaritsis K, Papavasileiou V, Vemmou A, Koroboki E et al. CHADS2, CHA2DS2-VASc, and long-term stroke outcome in patients without atrial fibrillation. *Neurology*. 2013;80(11):1009-1017.

29. Friberg L, Rosenqvist M, Lip G. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *European Heart Journal*. 2012;33(12):1500-1510.
30. Camm A, Lip G, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser S et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation * Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal*. 2012;33(21):2719-2747.
31. Gage B, Yan Y, Milligan P, Waterman A, Culverhouse R, Rich M et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *American Heart Journal*. 2006;151(3):713-719.
32. Apostolakis S, Lane D, Guo Y, Buller H, Lip G. Performance of the HEMORR2HAGES, ATRIA, and HAS-BLED Bleeding Risk–Prediction Scores in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Anticoagulation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(9):861-867.
33. Caldeira D, Costa J, Fernandes R, Pinto F, Ferreira J. Performance of the HAS-BLED high bleeding-risk category, compared to ATRIA and HEMORR2HAGES in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2014;40(3):277-284.

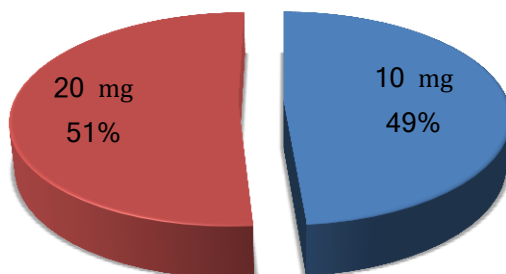
12. Apéndices

Apéndice 1

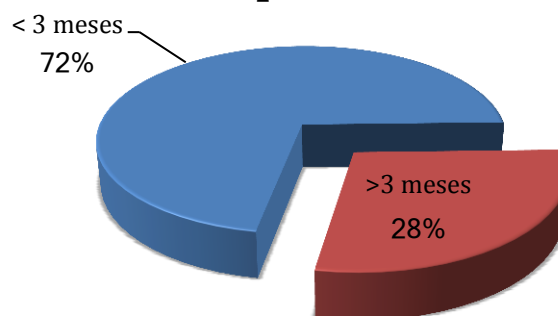
EDAD										
Obs	Total	Mean	Var	Std Dev	Min	25%	Median	75%	Max	Mode
181	11852	65.48	234.09	15.30	26.00	54.00	65.00	77.00	108.00	75.00

TIEMPO DE USO										
Obs	Total	Mean	Var	Std Dev	Min	25%	Median	75%	Max	Mode
181	732	4.04	42.15	6.49	1.00	1.00	2.00	4.00	48.00	1.00

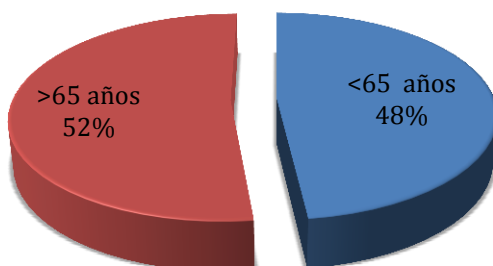
Dosis



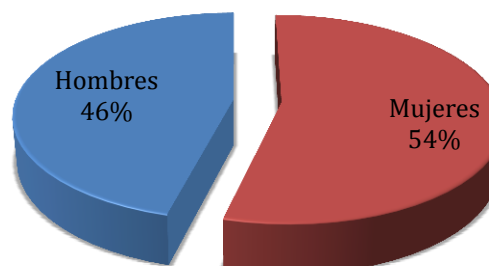
Tiempo de Uso



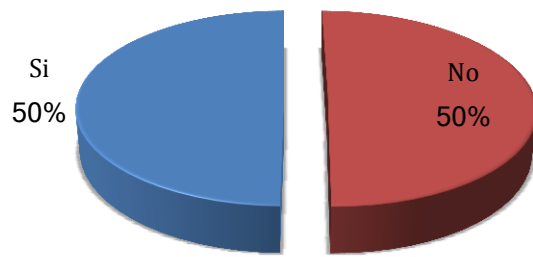
Edad



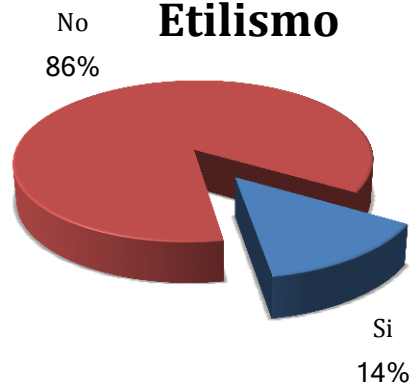
Sexo



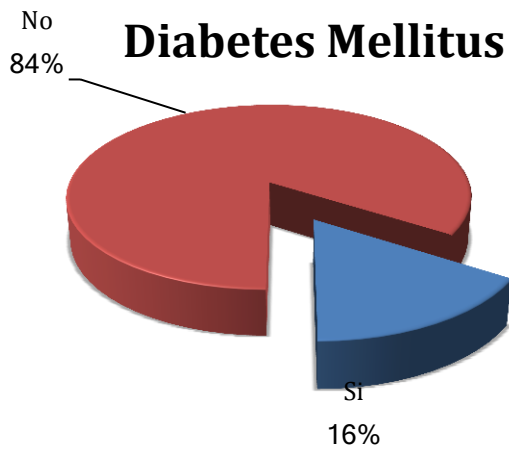
Tabaquismo



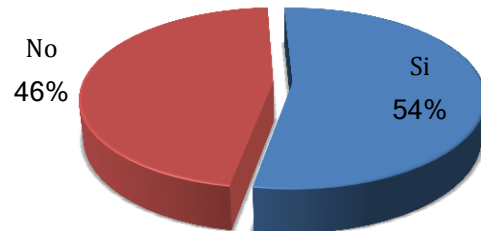
Etilismo



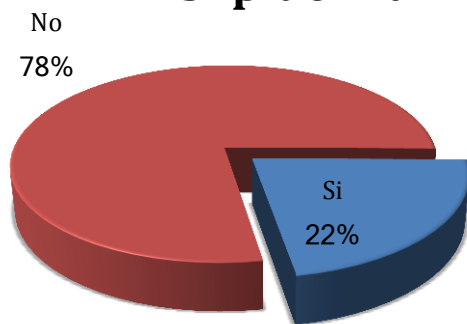
Diabetes Mellitus



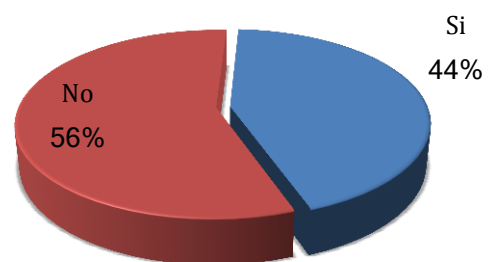
Hipertension Arterial Sistémica



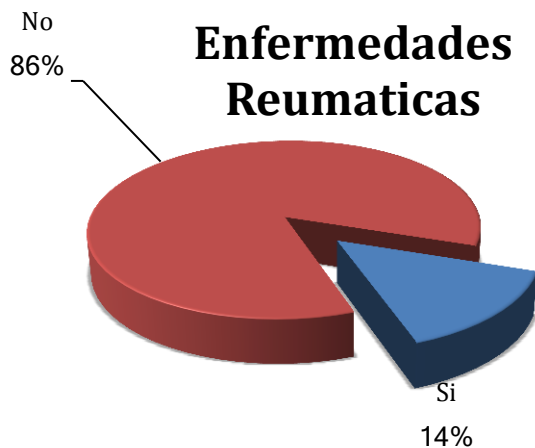
Dislipidemia



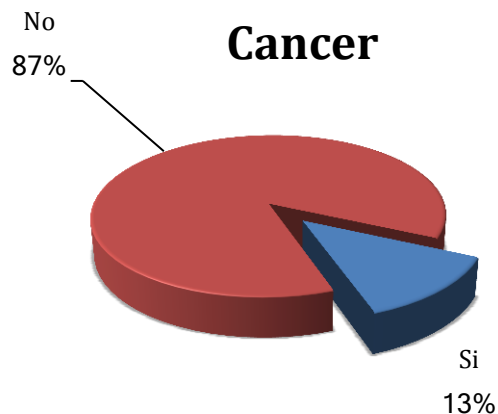
Insuficiencia Venosa Periférica



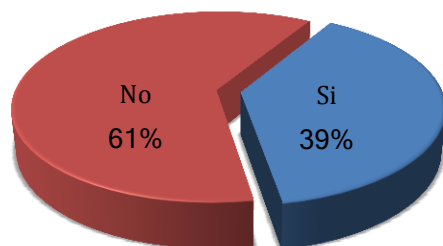
Enfermedades Reumaticas



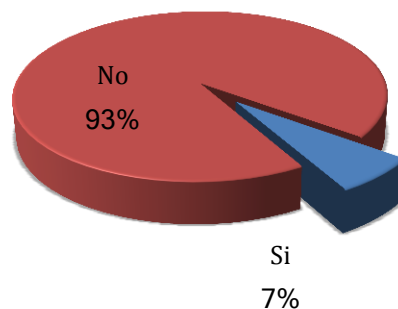
Cancer



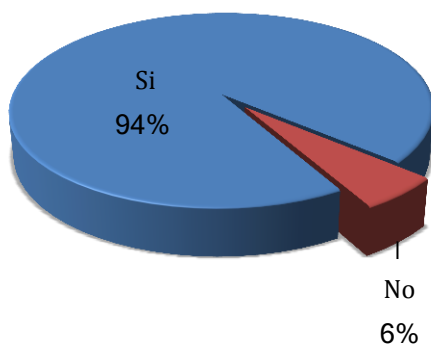
Eventos Tromboticos



Eventos Hemorragicos



Comorbilidades



13. TABLAS

Tabla 1

	Eventos Trombóticos		
Dosis	No	Si	Total
10 mg	54 pacientes	34 pacientes	88 pacientes
	61.36 %	38.64 %	100.00 %
	48.65 %	48.57 %	48.62 %
20 mg	57 pacientes	36 pacientes	93 pacientes
	61.29 %	38.71 %	100.00 %
	51.35 %	51.43 %	51.38 %
Total	111 pacientes	70 pacientes	181 pacientes
	61.33 %	38.67 %	100.00 %
	100.00 %	100.00 %	100.00 %

Tabla 2

	Eventos Hemorrágicos		
Dosis	No	Si	Total
10 mg	81 pacientes	7 pacientes	88 pacientes
	92.05 %	7.95 %	100.00 %
	47.93 %	58.33 %	48.62 %
20 mg	88 pacientes	5 pacientes	93 pacientes
	94.62 %	5.38 %	100.00 %
	52.07 %	41.67 %	51.38 %
Total	169 pacientes	12 pacientes	181 pacientes
	93.37 %	6.63 %	100.00 %
	100.00 %	100.00 %	100.00 %

Tabla 3