



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

ANÁLISIS DEL EFECTO Y SEGURIDAD DEL USO ADYUVANTE DE  
RIVAROXABÁN 2.5 MG SOBRE EL DESARROLLO DE EVENTOS  
CARDIOVASCULARES MAYORES Y MARCADORES DE DAÑO VASCULAR EN  
PACIENTES CON ENFERMEDAD CORONARIA DE ALTO RIESGO.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:  
KEVIN RENÉ HERNÁNDEZ FLORES

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN  
CARDIOLOGÍA

ASESOR DE TESIS:  
DRA. JULIETA DANIRA MORALES PORTANO  
NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:  
233.2020



Ciudad Universitaria, CDMX, Octubre 2021



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.

## **AUTORIZACIONES**

---

**DR. MAURICIO DISILVIO LOPEZ**  
Subdirector de enseñanza e investigación  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

---

**DR. ENRIQUE BENITO GOMEZ ALVAREZ**  
Profesor titular del curso de Especialidad Cardiología  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

---

**DRA. JULIETA DANIRA MORALES PORTANO**  
Asesor de tesis del curso de Especialidad Cardiología  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

---

**DR. KEVIN RENÉ HERNÁNDEZ FLORES**  
Residente de Cardiología  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

**INFORMACIÓN DEL PROYECTO**

## AGRADECIMIENTOS

*Gracias a Dios porque cada día me permite estar de pie y seguir mis sueños.*

*Gracias a mis padres por apoyarme, educarme e inculcarme valores como la perseverancia, disciplina y amor al prójimo.*

*Gracias a todos los maestros del CMN 20 de noviembre que han contribuido en mi formación como cardiólogo, pero en especial mención a mis maestros titulares, Dra Julieta Morales Portano y Enrique Gómez Álvarez a quienes tanto admiro y estimo, gracias por apoyarme y darme las herramientas para ser cada día mejor profesional.*

*Gracias al servicio de cardiología del Centro Medico Nacional 20 de noviembre, por mantener siempre un nivel dentro de la excelencia y exigencia, gracias por abrirme las puertas de su casa, estoy seguro ha sido la mejor elección que hice en el momento que decidí formarme como cardiólogo.*

<b>1. INDICE.</b>	
Hoja frontal	Página 1
Agradecimientos	Página 3
Índice	Página 4
Resumen	Página 5
Introducción	Página 7
Antecedentes	Página 8
Planteamiento del problema	Página 16
Justificación	Página 17
Hipótesis (si es el caso)	Página 18
Objetivo General	Página 18
Objetivos particulares	Página 18
Metodología de la Investigación	Página 19-21
Prueba piloto (si es el caso)	
Aspectos éticos Consentimiento informado Conflicto de intereses	Página 21-23
Condiciones de bioseguridad	Página 24
Resultados	Página 24-27
Análisis y discusión	Página 28
Conclusión	Página 29
Referencias bibliográficas	Página 30-31
Anexos	Página 32-36

## 2. RESUMEN.

El Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” como hospital de alta especialidad del sistema de seguridad social de Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado ISSSTE y su servicio de cardiología reciben diariamente una alta cantidad de pacientes con cardiopatía isquémica manifestada en diferentes escenarios clínicos, lo que lo convierte en un centro pionero y más aún, innovador y siempre a la vanguardia en el manejo actualizado de pacientes con esta patología. La enfermedad cardiovascular y sus complicaciones siguen siendo la causa más común de muerte en todo el mundo y contribuyen significativamente a la morbilidad y mortalidad, la isquemia tisular aguda en la enfermedad cardiovascular a menudo se debe al desarrollo de un trombo dentro de una arteria: un proceso que involucra la activación de plaquetas y coagulación. La formación de la placa aterosclerótica con su posterior disrupción (ya sea por erosión, hemorragia o ruptura), activación de la cascada de coagulación, y formación del trombo intracoronario limitante de flujo constituyen la base de eventos subyacentes en los síndromes coronarios agudos.

A pesar que la mortalidad por enfermedades coronarias ha disminuido en los últimos años, las tasas de mortalidad siguen siendo inaceptablemente altas; varios ensayos aleatorios controlados han comparado el uso de estrategias antitrombóticas intensificadas con aspirina para reducir el riesgo de eventos tromboticos vasculares en poblaciones con enfermedad cardiovascular estable; el ácido acetilsalicílico en dosis bajas o clopidogrel, estatinas, inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona y los bloqueadores beta son la piedra angular para la prevención cardiovascular secundaria en pacientes con enfermedad coronaria, pero a pesar del uso de estos medicamentos, las tasas anuales de eventos vasculares recurrentes es aún considerable.

Hace algunos años los antagonistas de vitamina K (AVK) fueron estudiados para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares, reduciendo de manera significativa los episodios de ataques cerebrovasculares e infarto del miocardio. Los enormes beneficios de esta clase de agentes tenían una desventaja, el aumento significativo del sangrado, probablemente asociado a la dificultad de mantener los niveles de INR Y las múltiples interacciones que ellos tienen. En cambio, el papel de los nuevos anticoagulantes orales (NOAC), en la prevención secundaria de la enfermedad coronaria, dado su implicación en inhibir el estado proinflamatorio y estado protrombótico asociados al rol que desempeñan en el factor Xa activado, al generar la conversión de protrombina inactiva a trombina, la cual es el agonista más potente para la agregación plaquetaria, asociándose a disminución en MACES. Un claro ejemplo es el uso de NOAC en “dosis vascular”; por ejemplo, los estudios y ensayos realizados con rivaroxabán 2.5 mg en combinación con aspirina o administrado solo siendo más efectivo que aspirina sola en la

prevención cardiovascular de eventos recurrentes, con seguridad aceptable, en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica estable, además en la enfermedad coronaria ectásica se ha comprobado la presencia de flujo coronario lento, lesión endotelial y estado pro-inflamatorio que genera un ambiente de hipercoagulabilidad; cumpliendo entonces con las características aun aceptadas de la tríada de Virchow, estos pacientes tendrán una predisposición alta a la formación de trombos y recurrencia de eventos isquémicos miocárdicos, por lo que el uso de NOAC a dosis vascular en esta entidad también es un objetivo importante de estudio, aun en fases de investigación; por lo antes mencionado el uso de NOAC a dosis vascular es un importante tema de estudio en pacientes del alto riesgo cardiovascular en nuestro CMN, ya habiendo mencionado sus implicaciones fisiopatológicas y considerando el beneficio que aporta su uso en los pacientes atendidos en el CMN 20 de Noviembre.

### **3. ABREVIATURAS.**

NOAC Nuevos anticoagulantes orales

PCR Proteína C reactiva

IL-6 Interleucina 6

IL-1 B Interleucina 1 Beta

AVK Antagonistas de la vitamina K

SCA Síndrome coronario agudo

IC Insuficiencia cardiaca

SICA Síndrome Coronario Agudo

SICACEST Síndrome coronario agudo con elevación del ST

SICASEST Síndrome coronario agudo sin elevación del ST

FEVI Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

IC-FEc Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada

IC-FEr Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

ASA Acido acetil salicílico

BB Betabloqueador

CAE Ectasia coronaria

MACEs Eventos cardiovasculares mayores

#### 4. INTRODUCCION.

Los síndromes coronarios agudos son una carga importante para la atención médica, no sólo debido a su naturaleza inmediata que amenaza la vida y sus complicaciones asociadas en la fase aguda posterior al evento, pero también debido al aumento a largo plazo en los principales eventos cardiovasculares y ateroscleróticos, en muchos pacientes con SCA, un estado hipercoagulable, sigue y puede persistir durante varios meses después del evento inicial, se han realizado avances significativos en el campo de la prevención secundaria de eventos trombóticos post- SCA e incluso aunque los resultados de algunos ensayos no han sido prometedores, muchos ensayos han mostrado resultados favorables, La trombosis coronaria depende de la actividad plaquetaria y su integración con las vías de la coagulación, donde los factores dependientes de vitamina K (II, VII, IX y X) ejercen un papel muy importante, debido a lo cual se consideran otras estrategias además del uso de antiplaquetarios que podrían ser más eficaces en prevención secundaria cardiovascular pero que deben valorarse según el riesgo de efectos adversos.(2) En los Estados Unidos, en sujetos de edad  $\geq 45$  años, la mediana de supervivencia tras un primer infarto de miocardio, es de aproximadamente 7.0-8.5 años para los hombres y 5.5 años para las mujeres, a pesar del uso de estrategias de prevención secundaria, el 5 al 10% de los pacientes con enfermedad cardiovascular tienen eventos recurrentes cada año, cuando se usa para la prevención secundaria, la aspirina resulta en la disminución de un 19% de eventos cardiovasculares mayores y un riesgo 9% menor de muerte cardiovascular comparado con placebo. (2)

Los avances en la comprensión de la estructura de las proteínas de coagulación y el desarrollo de moléculas de alto rendimiento e inhibidores de enzimas, ha llevado al desarrollo de varios anticoagulantes orales de acción directa que se dirigen selectivamente a los factores de coagulación Xa o IIa, estandarizar el uso de inhibir una “doble vía” con terapia de anticoagulación sumado a la terapia antiplaquetaria tradicional para la prevención secundaria de eventos trombóticos después de un evento coronario agudo puede ser una espada de doble filo, un equilibrado perfil de riesgo-beneficio de las estrategias de anticoagulación como se mencionó previamente sigue siendo un importante objetivo a alcanzar

Entre los anticoagulantes disponibles en el mercado, solo los NOAC han mostrado efectos beneficiosos consistentes, que fueron contrarrestados por un aumento del riesgo de sangrado; Incluyendo sangrado fatal con ciertas drogas, en este contexto colocamos a rivaroxabán a “dosis vascular” el cual es un inhibidor selectivo del factor Xa directo que se usa para prevenir y tratar el TEV y para prevenir accidentes cerebrovasculares o embolia sistémica en fibrilación auricular. Estudios en pacientes con un síndrome coronario agudo, el riesgo de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular o infarto fue menor con rivaroxabán (2,5 mg o 5 mg dos veces al día) que con placebo, y la mortalidad fue menor con la dosis de 2.5 mg dos veces al día que con

placebo, sin embargo el sangrado fue mayor al comparar rivaroxabán que con placebo. (4)

El estudio más importante -Resultados cardiovasculares para personas que usan estrategias de anticoagulación – (COMPASS) que pone a prueba la hipótesis de que rivaroxabán en combinación con aspirina o administrado solo es más efectivo que aspirina sola en la prevención cardiovascular de eventos recurrentes, con seguridad aceptable, en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica estable. (1)

Es de especial hacer mención que nuestra investigación incluye una entidad poco estudiada, La ectasia de la arteria coronaria (CAE), la cual es un fenotipo vascular poco frecuente que se caracteriza por vasos anormales, dilatación y flujo coronario alterado, que potencialmente promueven trombogenicidad y reacciones inflamatorias, por tales mecanismos fisiopatológicos, la dosis de rivaroxabán de 2,5 mg cada 12 horas podría ser una opción farmacológica interesante y viable para este grupo de pacientes, dado que aún no se conoce un tratamiento específico para el manejo de esta patología.

## 5. ANTECEDENTES.

En Estados Unidos, las muertes por enfermedad cardiovascular, como causa subyacente de mortalidad, representan más de 801.000 muertes, ese número equivale a una de cada tres muertes en Estados Unidos, alrededor de 2.200 estadounidenses mueren todos los días de enfermedades cardiovasculares, es decir, una muerte cada 40 segundos.

La cardiopatía isquémica es la causa principal de muertes (45,1%) que se pueden atribuir a enfermedad cardíaca en Estados Unidos, y le siguen las muertes por ataque cerebral (16,5%), insuficiencia cardíaca (8,5%), presión arterial alta (9,1%), enfermedades arteriales (3,2%) y otras enfermedades cardiovasculares. (9)

### **Definición y factores de riesgo**

La cardiopatía isquémica crónica constituye un síndrome caracterizado por una disminución del aporte de sangre oxigenada al miocardio que desde un punto de vista estructural, funcional o estructural y funcional afecte el libre flujo de sangre de una o más arterias coronarias epicárdicas o de la microcirculación coronaria. Su principal sustrato fisiopatológico lo constituye la aterosclerosis coronaria definida como un complejo proceso inflamatorio y progresivo en donde intervienen

numerosos mecanismos como la disfunción endotelial, la peroxidación lipídica, la sobre expresión de moléculas de adhesión celular, los depósitos de sales de calcio, así como la trombosis intravascular entre otros. (4)

Los principales factores de riesgo para cardiopatía isquémica crónica son: La diabetes mellitus, la hipertensión arterial sistémica, el tabaquismo, la dislipidemia, la obesidad, la carga genética, el género y la edad. Recientemente se ha considerado que la elevación de los niveles sanguíneos de sustancias como la homocisteína, la proteína C reactiva ultrasensible o el fibrinógeno como factores de riesgo independientes para el desarrollo de aterosclerosis coronaria y cardiopatía isquémica tanto crónica como aguda; sin embargo, la medición rutinaria de estos marcadores no está indicada en el momento actual. (4)

Los factores de riesgo no modificables más importantes son el género y la edad (hombres mayores de 40 años, mujeres mayores de 50 años); la herencia (antecedentes familiares de DM o cardiopatía isquémica en familiares directos con edad de presentación menor de 55 años en hombres y menor de 60 años en mujeres). Dentro de los considerados como modificables está la DM, la HAS, las dislipidemias, el tabaquismo, la obesidad y el sedentarismo. (3)

#### **Fisiopatología aterosclerosis, agregación plaquetaria y cascada de coagulación**

La formación de la placa aterosclerótica con su posterior disrupción (ya sea por erosión, hemorragia o ruptura), activación de la cascada de coagulación, y formación del trombo intracoronario limitante de flujo constituyen la base de eventos subyacentes en los síndromes coronarios agudos.

En los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA), el patrón de elevación de ST se asocia a la rotura o fisura de una placa aterosclerótica inestable, con oclusión aguda trombótica de una arteria epicárdica en un paciente sin isquemia previa importante (SCA con elevación de ST [SCACEST]). Cuando la oclusión es incompleta o bien existe flujo distal debido a circulación colateral, no se produce elevación de ST (SCA sin elevación de ST [SCASEST] (5)

El concepto de "placas vulnerables" ha sido y sigue siendo muy investigado y tiene como objetivo identificar las placas que son propensas a la ruptura. Se ha demostrado que las placas propensas a la ruptura Muestran la morfología de fibroateromas de capa delgada con grandes núcleos necróticos ricos en lípidos y macrófagos Cubiertos por finos capuchones fibrosos, cuando estas placas se rompen, La exposición de la matriz extracelular a productos tales como colágeno fibrilar, factor de Von Willebrand, fibronectina y la laminina da como resultado la activación mediada por receptores de la circulación de las plaquetas y posteriormente reclutamiento de otras células inflamatorias y más plaquetas en un proceso llamado agregación de plaquetas y en última instancia la formación de un tapón plaquetario.

Uno de los más fuertes conexiones químicas que permiten la adherencia de las plaquetas a la pared del vaso es aquella entre las plaquetas y el VWF endotelial, a través de una interacción entre

el receptor GPIIb-IIIa en el dominio A1 de este último. (16)

Hay varios receptores en la superficie de la plaqueta, que juegan un papel importante en su activación, agregación y adherencia a la pared del vaso; las terapias antiplaquetarias utilizadas actualmente apuntan a estas vías para prevenir la formación de coágulos y el crecimiento de ellos.

Los receptores son receptores de tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), Receptor 1 activado por proteasa (PAR-1) y difosfato de adenosina (ADP) receptores P<sub>2</sub>Y<sub>1</sub> y P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>; la aspirina es un medicamento conocido que funciona inhibiendo la Ciclooxygenasa-1 (COX-1), una enzima necesaria para la Síntesis de TXA<sub>2</sub>, un potente activador plaquetario, del mismo modo, clopidogrel, prasugrel y ticagrelor son ejemplos de antagonistas del receptor ADP que se dirigen a el receptor de ADP P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> en la superficie de las plaquetas, lo que resulta en la activación plaquetaria reducida. (5)

La cascada de coagulación, por otro lado, es una especie de dominó, una secuencia de eventos, con una reacción que resulta en la activación de un sustrato que a su vez sirve como mediador en una reacción posterior, estas reacciones secuenciales sirven de dianas para los diversos medicamentos anticoagulantes. (7)

### **Fases de la coagulación**

#### **Fase inicial**

El complejo factor tisular-factor VII, de forma directa e indirectamente a través del factor IX, activa inicialmente el factor X transformando pequeñas cantidades de protrombina en trombina, que son aún insuficientes para completar el proceso de formación de la fibrina.

#### **Fase de amplificación**

La trombina así formada, junto con el calcio de la sangre y los fosfolípidos ácidos, que provienen de la plaqueta, participa activamente en un proceso de retroalimentación para la activación de los factores XI, IX, VIII y V y, de forma especial, para acelerar la activación de la plaqueta. Simultáneamente, por mecanismos quimiotácticos, los factores mencionados son atraídos a la superficie de las plaquetas donde tienen lugar de forma muy rápida importantes procesos de activación y multiplicación. (7)

#### **Fase de propagación**

La amplificación del proceso por mecanismos de retroalimentación entre trombina y plaqueta y la activación de todos estos factores permiten activar grandes cantidades del factor X y formar el complejo protrombinasa para convertir la protrombina en trombina y, a expensas de ésta, el fibrinógeno en fibrina. El proceso final, siempre en la superficie de la plaqueta, se acelera para generar de forma explosiva grandes cantidades de trombina y fibrina. (7)



aeróbico promovido por Factor Xa. Adicionalmente, se ha reportado que, entre los pacientes con fibrilación atrial, el cambio de warfarina a rivaroxabán se tradujo en mejoras de la velocidad de la onda del pulso y con una disminución de la rigidez. (13)

Todos estos datos sugieren fuertemente que rivaroxabán, principalmente a través de la inhibición del factor Xa, ejerce una protección vascular a través de diferentes mecanismos que incluyen una mejora de la funcionalidad endotelial, actividad fibrinolítica en el endotelio, y propiedades antiinflamatorias, atenuación de progresión e inestabilidad de la placa aterosclerótica. (8)

El rivaroxabán no solo tiene un efecto anticoagulante a través de la acción directa e inhibición del factor Xa, sino que también actúa sobre la activación plaquetaria, así, rivaroxabán. inhibe la agregación plaquetaria inducida por el factor tisular y la combinación de rivaroxabán con un agente antiplaquetario aumenta la inhibición sinérgicamente. En los últimos años, una cantidad significativa de datos, especialmente de un gran ensayo clínico, sugieren que rivaroxabán en la ahora llamada "dosis vascular" (2.5 mg dos veces al día) podría proporcionar un efecto beneficioso sobre los resultados cardiovasculares entre pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica estable. (13)

#### **Anticoagulación, ectasia coronaria y marcadores inflamatorios**

La ectasia de la arteria coronaria (CAE) es un fenotipo vascular poco frecuente que se caracteriza por vasos anormales, dilatación y flujo coronario alterado, que potencialmente promueven trombogenicidad y reacciones inflamatorias. (7)

Sin embargo, se desconoce si la ectasia coronaria influye o no en los resultados cardiovasculares, a pesar de la ausencia de estenosis coronarias, se considera que la enfermedad aterosclerótica podría ser la causa mediante: lesión del endotelio y la elástica interna con el depósito de lípidos, células musculares lisas, colágeno, macrófagos y linfocitos T, con afectación final de las capas media y adventicia, y neoformación de vasa-vasorum. Se desconoce la evolución de los aneurismas coronarios sin estenosis significativas asociadas y sin otra causa etiológica tratable. (6)

Se ha demostrado que el CAE se asocia con un aumento en la trombogenicidad y reacciones inflamatorias, además de relacionarse con la activación de factor de necrosis tumoral- $\alpha$  e interleucina-1 $\beta$ , la importancia clínica de CAE aún no se ha dilucidado completamente. (6)

Aunque la CAE se observa con poca frecuencia en la angiografía coronaria (2 -3% según algunos estudios), varios informes de casos mostraron oclusión aguda en el segmento coronario ectásico dentro de las arterias relacionadas con el infarto, en estos casos, los catéteres de trombectomía recuperaron substancialmente el flujo en las lesiones reportadas. Algunos estudios patológicos también demostraron oclusión espontánea de arterias coronarias dilatadas debido a la presencia de trombos masivos en dichas arterias ectásicas, debido a la dilatación de las arterias coronarias se altera el flujo coronario y por lo tanto aumenta la viscosidad de la sangre y activa la cascada de la coagulación, por tanto la ectasia puede ser considerada una lesión de alto riesgo que causa

acontecimientos coronarios agudos, la trombogenicidad aumentada sugiere un beneficio potencial con agentes que modulan la cascada de coagulación para prevenir eventos coronarios mayores relacionados con arterias ectásicas, sin embargo, la asociación de CAE con eventos cardíacos y la eficacia clínica de la anticoagulación sigue siendo incierta. (6)

#### **Anticoagulación posterior a un síndrome coronario agudo, estudios a través de la historia.**

Muchos medicamentos anticoagulantes han sido estudiados para prevención secundaria después del SCA para reducir la mortalidad y la recurrencia de eventos isquémicos, los AVK, principalmente la warfarina, se estudiaron ampliamente para prevención secundaria de eventos trombóticos, incluyendo el IAM, el estudio ASPECT-2 asignó al azar a 999 pacientes con SCA reciente para recibir aspirina 80 mg, o aspirina 80 mg más warfarina con INR objetivo de 2.0–2.5, o warfarina solo con un inr objetivo de 3.0–4.0, se concluyó una disminución de mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en los grupos de terapia en el que se combinaba la warfarina más aspirina, pero los episodios de sangrado fueron dos veces mayor en los pacientes tratados con warfarina, en el estudio WARIS II, 3630 pacientes con IAM reciente se asignaron al azar a warfarina con un INR objetivo de 2.8–4.2, aspirina 75 mg diarios más warfarina con un INR objetivo de 2.0–2.5, o aspirina 160 mg al día, los resultados fueron similar al estudio ASPECT-2; tanto la warfarina sólo y la combinación de warfarina más aspirina fueron superiores a la aspirina sola en reducir los eventos isquémicos y muerte , pero el riesgo de sangrado fue significativamente mayor. (3)

#### **Nuevos anticoagulantes orales.**

##### **Inhibidores directos de la trombina (factor IIa)**

El ensayo de fase II RE-DEEM que asignó al azar 1861 pacientes con SICASEST Y SICACEST reciente comparo el uso de dabigatrán en diferentes dosis y en 4 grupos distintos más doble antiagregación plaquetaria versus placebo, el uso de dabigatrán más DAPT se asoció con un aumento de eventos hemorrágicos de 2 a 4 veces en comparación con el placebo. (16)

##### **Inhibidores del factor Xa directo**

En el estudio ATLAS ACS TIMI-46 (fase 2) se investigó que dosis de rivaroxabán (inhibidor oral directo del factor Xa) puede ser segura y efectiva para ser asociada a aspirina y clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo. En el estudio se incluyeron 3491 pacientes con síndrome coronario agudo reciente (son elevación del ST y sin elevación del ST) que habían sido estabilizados con el tratamiento estándar durante 1 a 7 días y se le aleatorizó a terapia con rivaroxabán oral (a distintas dosis y pautas) o con placebo durante 6 meses. A los enfermos se les agrupó en dos estratos según tomasen aspirina solo o aspirina más clopidogrel.

Las dosis altas de rivaroxabán (de 20 mg al día) se asociaron a tasas de hemorragia mayor elevadas, lo que no ocurría con las dosis intermedias o bajas de rivaroxabán. No hubo evidencia de hepatotoxicidad. El rivaroxabán redujo de forma significativa la tasa de muerte, infarto e ictus (pese a tratarse de un estudio fase 2, sin poder estadístico suficiente para demostrar eficacia en reducir eventos clínicos). (17)

Un estudio muy importante, ATLAS ACS 2-TIMI 51, publicado en NEJM en el año 2011, se reclutaron 15 526 pacientes con un síndrome coronario agudo y dentro del día 1 al 7 del evento se los randomizó a rivaroxabán 2.5 mg c/12hs, rivaroxabán 5 mg c/12hs o placebo. El estudio demostró beneficios en favor del uso de rivaroxabán en este tipo de pacientes. Sin embargo, los autores demostraron un interés particular en los pacientes que se presentaron con síndromes coronarios agudos con supradesnivel del segmento ST. (16)

Este es un análisis pre especificado de subgrupo que demostró que el uso de rivaroxabán, luego de la estabilización del paciente y sumado al resto del tratamiento habitual del IAM, disminuye el punto final primario combinado de muerte cardiovascular, IAM y stroke comparado con el placebo (8.4% vs. 10.6%, HR 0.81; p=0.019) a expensas de aumentar el sangrado mayor no asociado a cirugía (2.2% vs. 0.6%; p<0.001) y el sangrado intra craneano (0.6% vs. 0.1%; p= 0.015), sin diferencias significativas en la tasa de sangrado fatal (0.2% vs. 0.1%, p =0.51). (16)

Al analizar las dos dosis de rivaroxabán que se utilizaron en el estudio se observó que la dosis de 2.5 mg cada 12 horas disminuye la muerte cardiovascular de forma significativa con respecto al placebo, no así la dosis de 5 mg. Esto podría explicarse por el hecho de que los autores incluyeron dentro de muerte cardiovascular a la muerte relacionada con eventos hemorrágicos. También hubo una diferencia significativa en los tres tipos de sangrado (mayor, intracraneano y fatal) a favor de la dosis 2.5 mg c/horas. (9)

### **Estudio COMPASS**

El estudio COMPASS tuvo como objetivo determinar si rivaroxabán solo o en combinación con aspirina sería más efectivo que la aspirina en monoterapia para la prevención cardiovascular secundaria en 27.395 pacientes, con enfermedad arterial coronaria y / o enfermedad arterial periférica. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir rivaroxabán 2,5 mg cada 12 horas. (dosis vascular) más aspirina 100 mg una vez al día, rivaroxabán 5 mg dos veces al día, o aspirina 100 mg cada día. El resultado primario consistió en medir la eficiencia del compuesto en relación a muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular o IAM, el principal resultado de seguridad evaluado mediante la presencia de sangrado, sangrado sintomático en un órgano crítico, sangrado en un sitio quirúrgico y sangrado que llevó a la hospitalización (9). El estudio se detuvo prematuramente después del primer análisis provisional formal (seguimiento medio 23 meses) para la superioridad del grupo de rivaroxabán más aspirina sobre aspirina solo. En comparación con la

aspirina sola, rivaroxabán 2.5 mg cada 12 horas más aspirina redujo significativamente el riesgo de muerte cardiovascular en un 24%, y el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico, infarto de miocardio, isquemia aguda de la extremidad o muerte por cardiopatía coronaria en un 28% (8). Del mismo modo, el riesgo de accidente cerebrovascular y cardiovascular y las hospitalizaciones también se redujeron significativamente en el rivaroxabán más aspirina en comparación con la aspirina sola. Cabe destacar, las tasas de muerte por enfermedad coronaria y muerte por todas las causas fueron significativamente más bajo en el grupo de rivaroxabán más aspirina en comparación con la aspirina sola. (15)

Los eventos hemorrágicos mayores ocurrieron con mayor frecuencia entre los pacientes tratados con la combinación de rivaroxabán 2.5 mg cada 12 horas más aspirina en comparación con la aspirina sola, particularmente las hemorragias gastrointestinales; sin embargo, el riesgo de las hemorragias intracraneales y fatales fueron similares entre ambos grupos, (7,9% frente a 7,3%) y tasas de interrupción (16,5% frente a 15.7%) fueron similares entre el grupo de rivaroxabán más aspirina y la aspirina sola. Es importante destacar que el beneficio clínico neto, que incluye tanto la eficacia como puntos finales de sangrado, claramente favorecieron al grupo de rivaroxabán más aspirina. (15)

Varios subestudios importantes del ensayo COMPASS han proporcionado información valiosa adicional. Así, entre pacientes con enfermedad arterial coronaria estable en comparación con la aspirina sola, rivaroxabán 2.5 mg cada 12 horas más la aspirina redujo el riesgo del punto final primario en un 26%, el riesgo de accidente cerebrovascular por 44%, hospitalización cardiovascular en 8%, muerte cardiovascular en 25% y muerte por cualquier causa en un 23%. Sin embargo, el sangrado mayor fue más común en este grupo, particularmente hemorragias gastrointestinales importantes, pero sin un significativo aumento del riesgo de hemorragias intracraneales o fatales. (9)

Entre los pacientes con enfermedad arterial periférica o carótida, comparado con la aspirina sola, rivaroxabán 2.5 mg cada 12 horas más aspirina redujo el riesgo del criterio de valoración primario en un 28%, el riesgo de eventos adversos mayores de las extremidades en un 46% (HR 0,54; IC del 95%: 0,35 a 0,84) y amputaciones mayores en un 70% (HR 0,30; IC del 95%: 0,11 a 0,80); sin embargo, las hemorragias importantes fueron más comunes, especialmente hemorragias gastrointestinales importantes, pero sin un aumento significativo en el riesgo de hemorragias intracraneales o fatales. Más recientemente, se han reportado los efectos de rivaroxabán con aspirina en los resultados del accidente cerebrovascular en el ensayo COMPASS; comparado con aspirina, la combinación de rivaroxabán 2.5 mg más aspirina redujo en un 49% el riesgo de ACV isquémico, y además de una reducción significativa en transformación hemorrágica, sin un incremento en el riesgo de stroke hemorrágico. (15)

### **Farmacocinética de rivaroxabán 2.5 mg**

Después de la ingesta oral, la absorción de rivaroxabán es rápida, como máximo las concentraciones se alcanzan después de 2 a 4 horas de ingestión. La absorción oral de rivaroxabán 2.5 mg es alta (80 - 100%) y puede tomarse con o sin alimentos. Sin embargo, rivaroxabán 2.5 mg debe tomarse dos veces al día, como se ha informado por sus valores máximos modestos y efectos de duración relativamente corta después de una dosis única (8). Por otro lado, no se han observado interacciones relevantes de rivaroxabán con alimentos; para los pacientes que no pueden tragar píldoras enteras, se puede administrar la tableta de rivaroxabán triturado y mezclado con agua, luego, se puede tomar por vía oral o por vía gástrica directa. La unión a proteínas plasmáticas es alta (92-95%) y, en consecuencia, no se espera que rivaroxabán pueda ser dializable. El rivaroxabán se metaboliza a través de CYP3A4, CYP2J2 y mecanismos independientes de CYP, dos tercios de rivaroxabán experimentan metabolismo y degradación por vía renal y fecal en un grado similar y un tercio es eliminado directamente por excreción renal. La vida media varía de los rangos de 5 a 9 horas en individuos jóvenes y de 11 a 13 horas en ancianos, se requiere un ajuste de dosis para rivaroxabán 2.5 mg de acuerdo con la función renal, no se recomienda en pacientes con aclaramiento de creatinina <15 ml / min y se debe tener especial precaución cuando se usa en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa; su dosis no requiere ajuste de acuerdo a la edad, peso corporal o sexo. (5)

Rivaroxabán puede usarse en pacientes con cirrosis y enfermedad hepática leve (Child Pugh A), pero está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de hemorragia clínicamente relevante, incluidos pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.

La coadministración de rivaroxabán con medicamentos inductores de CYP3A4, como la carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o fenitoína debe evitarse a menos que sea estrictamente necesario y debe hacerse un monitoreo estricto para detección de trombosis.

## **6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La cardiopatía isquémica en todas sus formas clínicas de presentación es la principal causa de muerte a nivel mundial, con diferentes estadísticas en morbilidad y mortalidad según diferentes estudios, siendo la principal causa la aterosclerosis, un proceso inflamatorio sistémico.

La inhibición plaquetaria es una de las piedras angulares, en el tratamiento de prevención secundaria en pacientes con cardiopatía isquémica y/o enfermedad coronaria de alto riesgo, ya que reduce hasta en un 19% los eventos cardiovasculares de tipo infarto, stroke y muerte cardiovascular, reduce en un 15% los MACES, en pacientes con cardiopatía isquémica crónica, pero hasta un 10% de los pacientes fallece de causas cardiovasculares a pesar del uso de ASA.

Conociendo la fisiopatología de la aterosclerosis y lo que conlleva la rotura de la placa, existen estudios con otros medicamentos que intervienen en la cascada de la coagulación, especialmente

los NOAC y entre ellos el rivaroxabán a dosis vascular, el cual demostró en la fase III del estudio COMPASS una reducción en la mortalidad en general de todos los eventos cardiovasculares. Diversos estudios han asociado la fisiopatología de estos eventos, con un estado de hipercoagulabilidad, daño endotelial y estado proinflamatorio, el rivaroxabán se ha propuesto como un probable protector al daño vascular, sin embargo, no se ha probado su efecto directo sobre marcadores de daño vascular.

Lo que nos lleva a preguntarnos. ¿Es el rivaroxabán en dosis vascular el próximo medicamento de elección en prevención secundaria, asociado a su probable efecto en marcadores inflamatorios endoteliales, en enfermedad coronaria de alto riesgo? ¿El impacto de rivaroxabán a dosis vascular en el pronóstico y reducción de MACEs es significativo, con un perfil de seguridad aceptable?

## **7. JUSTIFICACIÓN.**

En el uso de NOAC, específicamente el rivaroxabán, en enfermedad coronaria de alto riesgo, todavía existen varias e importantes preguntas sin responder. Una de estas es su influencia en la producción de factores de daño vascular y su repercusión clínica a través de MACES de la enfermedad coronaria, dado que a pesar de un tratamiento médico óptimo y la doble terapia antiplaquetaria, el riesgo de reinfarto ha disminuido tan solo un 30%, fenómeno posiblemente explicado por otros factores relacionados, como el metabolismo lipídico, el estado pro inflamatorio y el estado pro trombótico en el que el factor X activado (Xa), tiene un rol fundamental en la cascada de coagulación y enfermedad aterotrombótica, cuando se produce una ruptura de la placa, se expone el factor tisular, que activa al factor X, este paso promueve la conversión de protrombina inactiva a trombina, la cual es el agonista más potente para la agregación plaquetaria y estimula la conversión de fibrinógeno en fibrina perpetuando el ciclo de un estado trombótico. Por lo que al inhibir el factor Xa contribuiría a la reducción de eventos aterotrombóticos, al inhibir la cascada de la coagulación.

Dentro de algunos estudios, con células endoteliales humanas, así como con citocinas proinflamatorias, se demuestra que el rivaroxabán tiene una actividad fibrinolítica en el endotelio, así como propiedades antiinflamatorias que contribuye a atenuar la lesión endotelial inhibiendo la activación de los macrófagos y células del músculo liso vascular, la secreción de citocinas proinflamatorias, disminuyendo el efecto pro inflamatorio.

Por lo que se vuelve el relevante estudiar el uso de rivaroxabán en pacientes con enfermedad coronaria de alto riesgo y sus cambios en los marcadores pro inflamatorios.

## 8. HIPÓTESIS.

H1. El uso adyuvante de Rivaroxabán a dosis vascular está asociado a una menor tasa de eventos cardiovasculares mayores y mortalidad respecto a un esquema clásico de antiagregación dual, con un perfil de seguridad aceptable.

H0. El uso adyuvante de Rivaroxabán a dosis vascular NO está asociado a una menor tasa de eventos cardiovasculares mayores y mortalidad respecto a un esquema clásico de antiagregación dual, con un perfil de seguridad aceptable.

## 9. OBJETIVO GENERAL.

Determinar el efecto y seguridad del uso de rivaroxabán a dosis vascular sobre el desarrollo de eventos cardiovasculares mayores y su perfil de seguridad en pacientes con enfermedad coronaria de alto riesgo.

## 10. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Determinar la incidencia de reingresos por eventos cardiovasculares mayores en pacientes de alto riesgo actualmente tratados con Rivaroxabán a dosis vascular.
2. Identificar la mortalidad asociada a eventos cardiovasculares mayores en pacientes de alto riesgo tratados con Rivaroxabán a dosis vascular.
3. Conocer si aumenta la incidencia de sangrados mayores asociados en pacientes actualmente tratados con Rivaroxabán a dosis vascular.

### OBJETIVO SECUNDARIO

Determinar el efecto de rivaroxabán a dosis vascular sobre marcadores pro-inflamatorios y angiogénicos subclínicos (PCR, Interleucina 6 e interleucina 1-B, VEGF-A).

## 11. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

### 12.1 Diseño y tipo de estudio.

#### DISEÑO

Ensayo clínico, controlado, aleatorizado, prospectivo

### 12.2 Población de estudio.

Pacientes con enfermedad coronaria de alto riesgo, atendidos en piso de hospitalización de

cardiología y consulta externa de cardiología.

### **12.3 Universo de trabajo**

Pacientes con enfermedad coronaria de alto riesgo.

### **12.4 Tiempo de ejecución.**

3 años

## **11.5 Esquema de selección.**

### **12.5.1 Definición del grupo control.**

Pacientes con enfermedad coronaria de alto riesgo, tratados con rivaroxabán a dosis vascular y Acido acetil salicílico en seguimiento a los 0, 4, 8 y 12 meses.

### **12.5.2 Definición del grupo a intervenir**

Pacientes con enfermedad coronaria de alto riesgo, tratados con rivaroxabán 2.5 mg cada 12 horas y ASA en seguimiento a los 0, 4, 8 y 12 meses.

### **12.5.3 Criterios de inclusión.**

- Menores de 65 años con las siguientes características: Enfermedad coronaria aterosclerótica documentada por cateterismo (revascularizado  $\geq$  1año), que involucre 2 o más territorios vasculares o enfermedad de TCI y síntomas o historia de angina crónica estable y/o involucro de 1 o más territorios con presencia de 2 o más de los siguientes factores de riesgo: STROKE no lacunar isquémico  $\geq$  1 mes de evolución, TFG menor a 60 ml/min, DM no controlada, antecedentes de enfermedad arterial periférica y/o enfermedad carotídea documentada.
- Edad mayor de 65 años con enfermedad coronaria aterosclerótica documentada por cateterismo (IM en los 20 años previos), con enfermedad multivascular revascularizado independientemente de factores de riesgo.
- Pacientes con enfermedad ectásica coronaria independientemente de la edad documentada por cateterismo cardiaco.

### **12.5.4 Criterios de exclusión.**

- Pacientes con antecedentes de alto riesgo de sangrado según la definición ISTH o que previamente hayan ingresado a un centro asistencia por sangrado de cualquier etiología
- Paciente con antecedentes de ictus hemorrágico independientemente de la evolución
- Pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección disminuida (FEVI menor a 40%) independientemente de la evolución

- Pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (TFG <15 ml por minuto)
- Pacientes con enfermedad hepática Child Pugh b o c.
- Paciente con antecedentes de hemorragia digestiva o gastropatía crónica, que requieren uso de inhibidor de bomba de protones.
- Pacientes que se encuentren bajo doble antiagregación plaquetaria y que no deseen cambiar su tratamiento.
- Pacientes que, por indicación clínica, estén medicados con antiepilépticos como carbamazepina, fenitoína y fenobarbital
- Tratamiento previo con otros inhibidores del factor Xa o tratamiento con Rivaroxabán con dosificación diferente a 2.5 mg cada 12 horas

#### 12.5.5 Criterios de eliminación.

- Pacientes con deseo de retirar su consentimiento informado.
- Datos insuficientes para el análisis.
- Paciente que presente reacciones adversas al medicamento

#### 12.6 Tipo de muestreo.

##### 12.6.1 Muestreo probabilístico.

No aplica

##### 12.6.2 Muestreo no probabilístico.

Muestreo no probabilístico por Conveniencia

Los pacientes a estudiar ingresarán de forma consecutiva de acuerdo a la programación de citas en la consulta externa de cardiología y en pacientes candidatos en piso de cardiología previo al alta.

#### 12.7 Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.

El diseño es ensayo clínico aleatorizado.

$$n = \frac{\left(\frac{Z\alpha}{2} + Z\beta\right)^2 (p)(1-p)(r+1)}{(d)^2 r}$$

- Zalfa 1.961
- Zbeta 0.84
- p1 0.95
- p2 0.94
- p 0.94

- d 0.2
- r 1

Se obtiene un valor total de 22 pacientes sumándose la pérdida del 20% de la población se obtiene un total de 27 pacientes.

### 12.8 Procesamiento y análisis estadístico.

Prueba para distribución de las variables cuantitativas de la población a partir de Shapiro Wilk.

Análisis descriptivo a las características demográficas a partir de medidas de tendencia central (Media, Mediana), y dispersión (Desviación estándar, rango, percentiles) y variables cualitativas mediante valores absolutos (n y porcentaje)

Análisis inferencial se realizará a partir de correlación en variables cuantitativas (Pearson ó Spearman), diferencia de medias para grupo pareado (Wilcoxon), más de 2 grupos (ANOVA ó Kruskal Wallis), y para variable cualitativa chi cuadrada. Análisis multivariable para evaluar la influencia de confusores potenciales.

Se considerará estadísticamente significativo con valor  $p < 0.05$

### 13 PRUEBA PILOTO (SI ES EL CASO).

No aplica

### 14 ASPECTOS ÉTICOS.

#### CONSIDERACIONES ETICAS

El proyecto se ajusta a lo establecido en la Declaración de Helsinki, promulgado por la Asociación Médica Mundial (AMM), como los acuerdos para los principios éticos para la investigación médica en seres humanos, siendo deber del médico promover y velar por la salud y bienestar de los pacientes, siendo necesario el progreso de la medicina en base a la investigación con inclusión de seres humanos, bajo el objetivo principal de comprender la causa, evolución y efectos del rivaroxabán en población con enfermedad coronaria de alto riesgo, y los marcadores de daño vascular, intervención realizada en nuestro protocolo. (Párrafos 1-6 Helsinki)

Esta investigación está sujeta a normas éticas para asegurar y promover el respeto a todo sujeto de investigación, siendo la primicia del proyecto el bienestar del paciente, y deber del médico o

profesional de salud, el proteger la vida, salud, dignidad, integridad, y confidencialidad de la información obtenida, considerando las normas y estándares éticos legales y jurídicos del país, así como las normas internacionales vigentes. (Párrafos 7-10 Helsinki)

Los riesgos encontrados en esta investigación son mayores al mínimo, siendo los principales: (Párrafos 16-18 Helsinki)

1. Sangrado menor.
2. síntomas asociados a cualquier tipo de sangrado: debilidad excepcional, cansancio, palidez, mareos, dolor de cabeza, hinchazón inexplicable, dificultad para respirar, dolor en el pecho o angina de pecho, ya que pueden ser signos de sangrado.
3. Angioedema o reacciones de hipersensibilidad.

Efectos adversos relacionados a la toma de la muestra:

4. Toma de muestra sanguínea – Hematoma en región de punción, lesión vascular, punción no intencionada arterial o nervio
5. Transporte de material biológico – Pérdida de las muestras, inadecuado almacenaje

Medidas para reducir riesgos documentados en investigación:

1. Se incluirán a pacientes sin contraindicaciones para el uso de rivaroxabán 2.5 mg, haciendo énfasis en la exclusión de aquellos pacientes con alto riesgo de sangrado, por ejemplo: enfermedad hepática child c, enfermedad renal crónica con TFG de 15 ml/min o menor y/o paciente que reciben doble agregación plaquetaria por indicación medica
2. La toma de muestra será realizada por profesional de salud que cuenta con la suficiente experiencia clínica para la intervención, así como para identificar datos de probable lesión vascular o nervio
3. Todo paciente incluido en el estudio contará con previo consentimiento informado para el uso de su información en el protocolo actual, así como posteriores y para la toma de los estudios a realizar. (Párrafos 24-32 Helsinki)
4. La muestra será tomada y registrada siguiendo las acciones esenciales para la seguridad del paciente (1. Identificación correcta del paciente, 4. Seguridad en los procedimientos y 5. Reducción del riesgo de infecciones asociadas a la atención de salud), posteriormente será alicuotada y resguardada en mismo Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE

Los beneficios obtenidos por el paciente al ingresar a la investigación son:

- Disminución de la probabilidad de MACEs, sustentando por múltiples estudios, así como probable mejoría en el pronóstico cardiovascular.

- Información acerca de marcadores inflamatorios de daño vascular, así como el conocimiento de estudios de laboratorio de rutina (PFH, PFR)

El presente proyecto se basa en una amplia bibliografía científica que justifica la fisiopatología y cita diversos estudios realizados en modelo humano y animal, similares al presente. Ninguno de los investigadores integrados a esta investigación cuenta con algún conflicto de interés, siendo el financiamiento de forma particular, el estímulo para el sujeto de investigación se considerará de tipo informativo y aquellas personas que presenten alguna complicación o daño asociado al estudio, podrá ser atendida en la institución al ser pacientes derechohabientes del ISSSTE. (Párrafos 21 y 22 Helsinki)

EL proyecto se someterá a los comités de ética de investigación del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre y se esperará a su valoración para posteriormente iniciar con la recolección de los sujetos de investigación. (Párrafos 23, 24 Helsinki)

El proyecto se ajusta a las normas éticas institucionales y los Comités de Ética pertinentes, en acuerdo con la Ley General de Salud, particularmente en su artículo 17 del en materia de Investigación, considerándose un estudio de riesgo mínimo. La toma de muestras sanguíneas se realizará en apego al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. En todo caso se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, y se buscará limitar la probabilidad de que el sujeto de sufra algún daño como consecuencia del estudio.

Las muestras biológicas adquiridas serán adecuadamente identificadas, contenidas y almacenadas durante un periodo máximo de 1 año. Su análisis y determinaciones se realizarán de acuerdo a las buenas prácticas de laboratorio. Posteriormente se tratarán y se eliminarán en bolsas apropiadas para su disposición. Para cumplir con lo establecido en las disposiciones de la fracción 6 de la NOM-087-ECOL-SSA1-2002 Residuos Biológico-Infeciosos. Todos los participantes leerán, entenderán y firmarán un consentimiento informado. (Anexo 1. Consentimiento Informado)

#### **14.1 Consentimiento informado.**

En anexo

Previo a la administración del tratamiento con el medicamento en consulta de cardiología y/o piso de cardiología, solicito su consentimiento y autorización a los pacientes que formarían parte del estudio, informándoles de los beneficios y riesgos del medicamento, así como el seguimiento periódico.

#### **14.2 Conflicto de intereses.**

No aplica

**15 CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.**

El estudio se ajusta a las normas de la comisión de seguridad y salvaguardas.

**16 RESULTADOS**

Se realizó estudio tipo Ensayo clínico, controlado, aleatorizado y prospectivo, en pacientes con enfermedad coronaria de alto riesgo, atendidos en piso de hospitalización de cardiología y consulta externa de cardiología, tras un periodo de 3 años, reclutándose un total de 29 pacientes, siendo estos predominantemente del sexo masculino 75.9 con una edad <65 años (48.3%). [Cuadro 1]

Dentro de las características demográficas principales, hasta un 65.5% tenía sobrepeso, y sus principales comorbilidades se encontraba la hipertensión arterial sistémica en un 82.8%, dislipidemia en un 65.5%, diabetes tipo 2 en un 62% (dependiente insulina 41.1%), con evento de IAMCEST previo en un 51.7% y tabaquismo en un 48.3%. [Cuadro 1]

A la valoración cardiovascular, los pacientes se encontraban predominantemente en clase funcional NYHA I (51.7%), bajo tratamiento de revascularización principal de tipo percutáneo en un 51.7%, con reportes angiográficos principalmente con afección trivascular (58.6%), bajo tratamiento médico óptimo (IECA-ARA, Beta bloqueador, Estatinas), antiplaquetario principalmente monoterapia con ASA (86.2%), y rehabilitación cardíaca (48.3%) [Cuadro 2]

Cuadro 1. Características Demográficas

Característica	Valor
Sexo Masculino	7 (75.9)
Edad	
- <65	14 (48.3)
- 65-75	11 (37.9)
- >75	4 (13.8)
IMC	
- Normal	7 (24.1)
- Sobrepeso	19 (65.5)
- Obesidad G1	3 (10.3)
Comorbilidades	
- Hipertensión Arterial Sistémica	24 (82.8)
- Diabetes tipo 2	18 (62.1)
- Dislipidemia	19 (65.5)
- Tabaquismo	14 (48.3)
- Enfermedad Vascular Cerebral	1 (3.4)
- Enfermedad Renal	
No	23 (79.3)
TFG 30-60	3 (10.3)
TFG >60	3 (10.3)
- Arritmia	
Ventricular	2 (6.9)

Supraventricular	5 (17.2)
- Ectasia y flujo lento	5 (17.2)
- IAMCEST previo	15 (51.7)
- Enfermedad Arterial Periférica	6 (20.7)
- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	1 (3.4)

*Valores reportados a partir de n y porcentaje*

Cuadro 2. Características Cardiovasculares	Característica	Valor
Clase Funcional NYHA		
-	1	15 (51.7)
-	2	14 (48.3)
Tratamiento		
-	CABG	7 (24.1)
-	PCI	15 (51.7)
#Vasos afectados		
-	1	1 (3.4)
-	2	7 (24.1)
-	3	17 (58.6)
-	4	4 (13.8)
Vaso Afectado		
-	CD	1 (3.4)
-	DA, CX, CD	20 (69)
-	DA, CD	7 (24.1)
-	CX, CD	1 (3.4)
Aspiración Trombo Coronario		1 (3.4)
Tratamiento		
-	ACE-ARA	27 (93.1)
-	Ca Antagonista	13 (44.8)
-	Inhibidor Aldosterona	6 (20.7)
-	Estatinas	29 (100)
-	Beta bloqueador	27 (93.1)
-	Antiplaquetario	
	ASA	25 (86.2)
	ASA + Clopidogrel	1 (3.4)
	Clopidogrel	3 (10.3)
Rehabilitación Cardíaca		14 (48.3)

*Valores reportados a partir de n y porcentaje*

Al análisis del uso de Rivaroxabán y la presencia de MACE's, no se encontró eventos de infarto posteriores, no se ameritó nueva intervención coronaria percutánea, nueva CABG ni hospitalización. Los pacientes no presentaron eventos de stroke y solo uno de ellos se asoció con presencia de sangrado 3.4% y dos de ellos 6.9%, fallecieron, de patología no cardiovascular incluyendo COVID-19. [Cuadro 4]

Al análisis de la relación de valor cuantitativo de factores proinflamatorios se encontró una diferencia significativa a la alza en el seguimiento a 12 meses, con la IL 1 y 6, con un valor p 0.049 y 0.04; sin embargo cabe mencionar que esta diferencia significativa se produjo en aquellos pacientes contagiados por COVID-19, reconociendo el estado proinflamatorio de dicha patología. [Cuadro 3]

Cuadro 3.

Variable	Valores	P
PCR		
• 0 Meses	0.9 (0.3 – 1.5)	0.3
• 4 Meses	0.75 (0.4 – 3.5)	
• 8 Meses	1.65 (0.5 – 5.3)	
• 12 Meses	1.3 (0.5 – 2.9)	
Interleucina 6		
• 0 Meses	3.5 (0 – 7.8)	0.049
• 4 Meses	4 (2 – 7)	
• 8 Meses	5 (2.2 – 16.1)	
• 12 Meses	9 (4.1 – 40)	
Interleucina 1		
• 0 Meses	2 (2 – 5)	0.04
• 4 Meses	2 (2 – 11)	
• 8 Meses	5 (2 – 7)	
• 12 Meses	5 (2 – 9)	

*Valores reportados en mediana y percentiles*

#### REINFARTO POST TRATAMIENTO

Cuadro 4	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos NO	29	100,0	100,0	100,0

#### NUEVA ICP POST TRATAMIENTO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos NO	29	100,0	100,0	100,0

#### CABG POST TRATAMIENTO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos NO	29	100,0	100,0	100,0

#### REHOSPITALIZACION CV POST TRATAMIENTO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos NO	29	100,0	100,0	100,0

#### STROKE POST TRATAMIENTO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos NO	29	100,0	100,0	100,0

### SANGRADO POST TRATAMIENTO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
SI	1	3,4	3,4	3,4
NO	28	96,6	96,6	100,0
Total	29	100,0	100,0	

### MUERTE POR CUALQUIER CAUSA POST TRATAMIENTO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
SI (covid- Válidos 19)	2	6,9	6,9	6,9
NO	27	93,1	93,1	100,0
Total	29	100,0	100,0	

## 17. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

El factor Xa desempeña un papel central en la cascada de la coagulación, sin embargo también en la enfermedad aterotrombótica, fisiopatológicamente la rotura de placa que se produce en el síndrome coronario agudo expone el factor tisular que activa el Factor X y esto promueve la conversión de protrombina inactiva en trombina, posteriormente se estimula la conversión de fibrinógeno en fibrina, conduciendo a formación de trombos y oclusión de las coronarias, la inhibición del factor Xa puede contribuir a una reducción de eventos aterotrombóticos y este efecto puede ser aditivo al de la aspirina; similar efecto puede tener en la progresión de la enfermedad coronaria crónica.

Varios estudios experimentales han analizado papel de la inhibición de Xa, la mayoría de ellos con rivaroxabán, a nivel de endotelio, progresión de la placa aterosclerótica o rigidez arterial. (13)

Fuertes datos sugieren fuertemente que rivaroxabán, principalmente a través de la inhibición del factor Xa, ejerce una protección vascular a través de diferentes mecanismos que incluyen una mejora de la funcionalidad endotelial, actividad fibrinolítica en el endotelio, y propiedades antiinflamatorias, atenuación de progresión e inestabilidad de la placa aterosclerótica. (8)

Un gran ensayo clínico, sugiere que rivaroxabán en la ahora llamada "dosis vascular" (2.5 mg dos veces al día) podría proporcionar un efecto beneficioso sobre los resultados cardiovasculares entre pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica estable, pero no existen aun estudios que asocien esta disminución de eventos cardiovasculares con valores de marcadores proinflamatorios como IL-1B, IL-6 Y PCR. (13) Por otro lado la ectasia de la arteria coronaria (CAE) es un fenotipo vascular poco frecuente que se caracteriza por vasos anormales, dilatación y flujo coronario alterado, que potencialmente promueven trombogenicidad y reacciones inflamatorias. (7) Se ha

demostrado que el CAE se asocia con un aumento en la trombogenicidad y reacciones inflamatorias, además de relacionarse con la activación de factor de necrosis tumoral- $\alpha$  e interleucina-1 $\beta$ , la importancia clínica de CAE aún no se ha dilucidado completamente. (6) Incluimos algunos pacientes con esta entidad.

Un estudio muy importante, ATLAS ACS 2-TIMI 51, publicado en NEJM en el año 2011, se reclutaron 15 526 pacientes con un síndrome coronario agudo y dentro del día 1 al 7 del evento se los randomizó a rivaroxabán 2.5 mg c/12hs, rivaroxabán 5 mg c/12hs o placebo. Este es un análisis pre especificado de subgrupo que demostró que el uso de rivaroxabán, luego de la estabilización del paciente y sumado al resto del tratamiento habitual del IAM, disminuye el punto final primario combinado de muerte cardiovascular, IAM y stroke comparado con el placebo (8.4% vs. 10.6%, HR 0.81; p=0.019) a expensas de aumentar el sangrado mayor no asociado a cirugía (2.2% vs. 0.6%; p<0.001) y el sangrado intra craneano (0.6% vs. 0.1%; p= 0.015), sin diferencias significativas en la tasa de sangrado fatal (0.2% vs. 0.1%, p =0.51). (16). Al analizar las dos dosis de rivaroxabán que se utilizaron en el estudio se observó que la dosis de 2.5 mg cada 12 horas disminuye la muerte cardiovascular de forma significativa con respecto al placebo, no así la dosis de 5 mg. También hubo una diferencia significativa en los tres tipos de sangrado (mayor, intracraneano y fatal) a favor de la dosis 2.5 mg c/horas. (9)

El estudio mas importante es el COMPASS, que tuvo como objetivo determinar si rivaroxabán solo o en combinación con aspirina sería más efectivo que la aspirina en monoterapia para la prevención cardiovascular secundaria en 27.395 pacientes, con enfermedad arterial coronaria y / o enfermedad arterial periférica. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir rivaroxabán 2,5 mg cada 12 horas (dosis vascular) más aspirina 100 mg una vez al día, rivaroxabán 5 mg dos veces al día, o aspirina 100 mg cada día(9). El estudio se detuvo prematuramente después del primer análisis provisional formal (seguimiento medio 23 meses) para la superioridad del grupo de rivaroxabán más aspirina sobre aspirina solo. En comparación con la aspirina sola, rivaroxabán 2.5 mg cada 12 horas más aspirina redujo significativamente el riesgo de muerte cardiovascular en un 24%, y el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico, infarto de miocardio, isquemia aguda de la extremidad o muerte por cardiopatía coronaria en un 28% (8). Del mismo modo, el riesgo de accidente cerebrovascular y cardiovascular y las hospitalizaciones también se redujeron significativamente en el rivaroxabán más aspirina en comparación con la aspirina sola.

Los eventos hemorrágicos mayores ocurrieron con mayor frecuencia entre los pacientes tratados con la combinación de rivaroxabán 2.5 mg cada 12 horas más aspirina en comparación con la aspirina sola, particularmente las hemorragias gastrointestinales; sin embargo, el riesgo de las hemorragias intracraneales y fatales fueron similares entre ambos grupos, (7,9% frente a 7,3%) y tasas de interrupción (16,5% frente a 15.7%) fueron similares entre el grupo de rivaroxabán más aspirina y la aspirina sola. (15)

En el seguimiento llevado en nuestro centro medico nacional, los hallazgos encontrados son

similares y aplastantes en relación con la presencia de eventos cardiovasculares mayores; ya que no se encontró eventos de infarto posteriores, no se ameritó nueva intervención coronaria percutánea, nueva CABG ni hospitalización. Los pacientes no presentaron eventos de stroke y solo uno de ellos se asoció con presencia de sangrado 3.4% y dos de ellos 6.9%, fallecieron, de patología no cardiovascular incluyendo COVID-19; es de hacer especial mención que su indicación fue en pacientes con enfermedad coronaria crónica de alto riesgo.

En cuanto a la variabilidad cuantitativa de biomarcadores proinflamatorios asociados a enfermedad cardiovascular y relacionados a probable daño endotelial, los niveles de IL-1 e IL-6, tuvieron elevación con significancia estadística, sin embargo sesgado por que algunos de nuestra población tuvieron infección por COVID-19.

## **18. CONCLUSIÓN**

El papel de los nuevos anticoagulantes orales (NOAC) en el estado protrombótico y proinflamatorio explicado por su efecto al inhibir el factor Xa, como prevención secundaria es crucial, el uso de rivaroxabán 2.5 mg cada 12 horas en combinación con aspirina o administrado solo ha demostrado ser más efectivo que aspirina sola en la prevención cardiovascular de eventos recurrentes, con seguridad aceptable, en aquellos pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica estable o de alto riesgo, por otro lado supondríamos un incremento en marcadores inflamatorios como IL-1B Y PCR, en pacientes con enfermedad cardiovascular de alto riesgo, el cual se ha demostrado especialmente en enfermedad coronaria ectásica, no así en enfermedad coronaria crónica.

Al análisis del uso de rivaroxabán 2.5 mg cada 12 horas más aspirina en la población de nuestro centro médico demostramos una clara disminución en la presencia de MACE's, no se encontraron eventos de infarto posteriores, no se ameritó nueva intervención coronaria percutánea, nueva CABG ni hospitalización. Los pacientes no presentaron eventos de stroke y solo uno de ellos se asoció con presencia de sangrado 3.4% y dos de ellos 6.9%, fallecieron, de patología no cardiovascular incluyendo COVID-19.

Al análisis de la relación de valor cuantitativo de factores proinflamatorios se encontró una diferencia significativa a la alza en el seguimiento a 12 meses, con la IL 1 y 6, con un valor p 0.049 y 0.04; sin embargo cabe mencionar que esta diferencia significativa se produjo en aquellos pacientes contagiados por COVID-19, reconociendo el estado proinflamatorio de dicha patología.

## 19 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J *et al.* Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 377(14), 1319–1330 (2017). The Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) trial main publication.
2. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD *et al.* Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 366(1), 9–19 (2012).
3. Lamy A. Cost impact of rivaroxaban plus aspirin versus aspirin in the COMPASS trial. In: *American Heart Association 2017 Scientific Sessions*. American Heart Association, Anaheim, CA, USA (2017). <https://professional.heart.org/professional/EducationMeetings/MeetingsLiveCME/ScientificSessions/UCM316935Archive-Scientific-Sessions.jsp>
4. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Murphy SA, Plotnikov A, Gotcheva N, Ruda M, Gibson CM. Comparison of the Efficacy and Safety of Two Rivaroxaban Doses in Acute Coronary Syndrome (from ATLAS ACS 2-TIMI 51) *Am J Cardiol.* 2013 Aug 15;112(4):472-8
5. Peter Khalil & Ghazal Kabbach, Direct Oral Anticoagulants in Addition to Antiplatelet Therapy for Secondary Prevention after Acute Coronary Syndromes: a Review *Current Cardiology Reports* (2019) 21:5
6. Hernando del Portillo, Juan J. Badimón, Jaime R. Cabrales y Darío Echeverri Papel de los nuevos anticoagulantes orales en el tratamiento de la enfermedad coronaria, *Rev Colomb Cardiol.* 2016;23(6):461-463
7. Serge Korjian, Eugene Braunwald, Yazan Daaboul, Freek Verheugt<sup>3</sup>, Christoph Bode, Michal Tendera<sup>5</sup>, Purva Jain, Alexei Plotnikov, Paul Burton<sup>6</sup> and C Michael Gibson, Safety and efficacy of rivaroxaban for the secondary prevention following acute coronary syndromes among biomarker-positive patients: Insights from the ATLAS ACS 2-TIMI 51 trial. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care.*
8. Stephen J. Nicholls· Adam J. Nelson Rivaroxaban With or Without Aspirin for the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Clinical Implications of the COMPASS Trial, *American Journal of Cardiovascular Drugs.*
9. Greg L. Plosker Rivaroxaban: A Review of Its Use in Acute Coronary Syndromes, *Drugs* (2014) 74:451–464.
10. Vinai C Bhagirath John W Eikelboom & Sonia S Anand Low-dose rivaroxaban plus aspirin for the prevention of cardiovascular events: an evaluation of COMPASS, clinical trial evaluation.
11. Abdullah Pandor, Daniel Pollard, Tim Chico, Robert Henderson, Matt Stevenson Rivaroxaban for Preventing Atherothrombotic Events in People with Acute Coronary Syndrome and Elevated Cardiac Biomarkers: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal
12. Lamy A, Eikelboom J, Sheth T, Connolly S, Bosch J, Fox KAA, Zhu J, Lonn E, Dagenais G, Widimsky P, Branch KRH, Bhatt DL, Zheng Z, Straka Z, Dagenais F, Kong Y, Marsden T, Lee SF, Copland I, Yusuf S Rivaroxaban, Aspirin, or Both to Prevent Early Coronary Bypass Graft Occlusion: The COMPASS-CABG Study. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Jan 22;73(2):121-130
13. Marcelo Sanmartín, Sergi Bellmunt, Juan Cosín-Sales, Xavier García-Moll, Antoni Riera Mestre, Manuel Almendro-Delia, José Luis Hernández, Francisco Lozano, Pilar Mazón & Carmen Suarez Fernández Role of rivaroxaban in the prevention of atherosclerotic events
14. C. Michael Gibson, MS, MD, Bennett Levitan, MD, PHD, William J. Gibson, MD, PHD, Megan K. Yee, MPH, Sabina A. Murphy, MPH, Zhong Yuan, MD, PHD, Anjan K. Chakrabarti, MD, a Michael Lee, PHD, Eugene Braunwald, MD Fatal or Irreversible Bleeding and Ischemic Events With Rivaroxaban in Acute Coronary Syndrome
15. Sharma M, Hart RG, Connolly SJ, Bosch J, Shestakovska O, Ng KKH, Catanese L, Keltai K, Aboyans V, Alings M, Ha JW, Varigos J, Tonkin A, O'Donnell M, Bhatt DL, Fox K, Maggioni A, Berkowitz SD, Brunts NC, Yusuf S, Eikelboom JW Stroke Outcomes in the Cardiovascular Outcomes for People using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial
16. Gibson CM, Mega JL, Burton P, et al. Rationale and design of the Anti-Xa therapy to lower

cardiovascular events in addition to standard therapy in subjects with acute coronary syndrome-thrombolysis in myocardial infarction 51 (ATLAS-ACS 2 TIMI 51) trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of rivaroxaban in subjects with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2011;161(5):815-21

17. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009;374:29-38.
18. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Randomized trial of rivaroxaban in stable coronary artery disease. *Lancet* (in press).

## CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



**GOBIERNO DE  
MÉXICO**



**ISSSTE**  
INSTITUTO DE SEGURIDAD  
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO



**2020**  
LEONA VICARIO  
CENTRO MÉDICO NACIONAL

**Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"  
Comité de Ética en Investigación  
Cambioética 03-017-09-11052016**

### CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD.

**NOMBRE DEL ESTUDIO:** ANÁLISIS DEL EFECTO Y SEGURIDAD DEL USO ADYUVANTE DE RIVAROXABÁN 2.5 MG SOBRE EL DESARROLLO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES MAYORES Y MARCADORES DE DAÑO VASCULAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CORONARIA DE ALTO RIESGO.

Lugar y fecha: Ciudad de México, a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ 20\_\_

Por favor tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga, para decidir si participa o no deberá tener el conocimiento suficiente acerca de los beneficios y riesgos del presente estudio de investigación.

Estimado Señor: \_\_\_\_\_, se le invita a participar en el estudio arriba mencionado, que se desarrollará en el CMN "20 de Noviembre", cuyo objetivo es Determinar el efecto y seguridad del uso de rivaroxabán a dosis vascular (2.5 mg cada 12 horas) sobre el desarrollo de eventos cardiovasculares mayores (MACEs) y su perfil de seguridad en pacientes con enfermedad coronaria de alto riesgo. Para los propósitos de su participación.

**Efecto** significa si logra disminuir la coagulabilidad de la sangre y **seguridad** significa el grado de riesgo que este estudio conlleva.

Su participación en el estudio es **VOLUNTARIA** y de aceptar consistiría en responder preguntas de su historial médico, permitir que los investigadores obtengan 15 ml de sangre venosa periférica (como cuando se toma laboratorio clínicos) al previo iniciar el tratamiento, Y POSTERIORMENTE a los 4, 8 y 12 meses de que usted este bajo medicación para la determinación de valores séricos de marcadores inflamatorios (moléculas de tipo proteínas que se liberan a la sangre cuando las arterias se inflaman como ocurre en personas que padecen su enfermedad)

**BENEFICIOS** el beneficio clínico de uso de Rivaroxaban para prevenir infartos de miocardio, evento cerebro vascular, (embolias) y enfermedad de arterial periférica está plenamente demostrado en personas que como usted ya tuvieron un infarto del corazón y quienes se demostró que dos o más arterias de su corazón están afectadas. Sin embargo, el grado de inflamación que pretendemos medir no se conoce con certeza de ello que si usted participa podremos conocer que grado de inflamación tiene usted y cuanto es su riesgo un nuevo evento y a partir de ese concomitamiento ofrecerle los manejos estandarizados del servicio de cardiología para disminuir este riesgo.

**RIESGOS:** Su participación conlleva riesgo mayor al mínimo. El rivaroxabán es un medicamento conocido como anticoagulante, actúa en lo que llamamos cascada de la coagulación, inhibiendo el factor Xa, el cual es un paso importante dentro de esta cascada de la coagulación para la formación de un trombo o "coagulo de sangre" por lo que al mismo tiempo puede precipitar un sangrado en su mayoría denominadas "menores" o no graves como: sangrado de fosas nasales (epistaxis), moretones en piel (equimosis), aumento en cantidad de sangre en relación al periodo menstrual (hipermetrorragia), sangrado durante el cepillado o sangrado en encías (gingivorragia), todas éstas no comprometen su vida. Sin embargo, en una mínima proporción y casos puede haber sangrados "mayores" graves, como hemorragias en articulaciones, cavidad abdominal e incluso hemorragias intracerebrales para evitarlas tomaremos todas las previsiones.

Página 1/3



Presidente del Comité de Ética en Investigación: Dr. Ricardo Ortega Pineda  
Av. Félix Cuevas 540 Col. Del Valle, C.P. 03100 Alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México  
Tel.: (55) 52005003 [www.gob.mx/issste](http://www.gob.mx/issste)



**GOBIERNO DE  
MÉXICO**



**ISSSTE**  
INSTITUTO DE SEGURIDAD  
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO



**2020**  
LEONORA VICARIO  
REVERENTA MADRE DE LA PATRIA

**Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”  
Comité de Ética en Investigación  
Combioética 03-017-09-11052016**

Por otro lado, la toma de muestra de sangre venosa periférica se puede presentar un hematoma (chichón) en el sitio donde se tomó la muestra o equimosis (moretón), así como dolor en el sitio de punción.

DISPONIBILIDAD DE TRATAMIENTO MEDICO Y/O INDEMINIZACIÓN EN SU CASO: Debido a los riesgos que este estudio pudiera implicar, **los investigadores y el CMN “20 de Noviembre”** nos comprometemos a proporcionar el tratamiento a cualquiera de los efectos adversos que pudieran presentarse en su caso en particular, haciendo énfasis en caso de presentar algún sangrado mayor, se dará asistencia inmediata y tratamiento transfusional según necesidad e indicación médica.

**PARTICIPACIÓN**

Su participación es VOLUNTARIA, usted puede decidir libremente participar o no, esto no afectará su derecho para recibir atención médica en el CMN “20 de Noviembre”, si participa, puede retirarse del estudio en el momento en que lo desee sin que esto influya sobre el tratamiento habitual que le ofrece el hospital para su enfermedad de base. Para lo cual basta con que lo solicite por escrito al investigador principal o al Presidente del comité de ética en investigación

**MANEJO DE LA INFORMACION**

En la recolección de datos personales se siguen todos los principios que marca la ley (artículo 6): Licitud, calidad, consentimiento, información, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad. Se han implementado las medidas de seguridad, técnicas, administrativas y físicas necesarias para proteger sus datos personales y evitar daño, pérdida, alteración, acceso o tratamiento no autorizado. Su nombre no será usado en ninguno de los estudios, las muestras biológicas obtenidas, cuestionarios, etc., no contendrán ninguna información personal y se codificarán con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Los códigos que identifican su muestra o información estarán solo disponibles a los investigadores titulares quienes están obligados por ley a no divulgar su identidad”. Usted podrá tener acceso a la información sobre este estudio en caso de solicitarlo.

**PARTICIPANTE.**

Confirmando haber recibido información suficiente y clara sobre el estudio propuesto, doy mi autorización para ser incluido en este proyecto de investigación, reservándome el derecho de abandonarlo en cualquier momento si así lo decido.

**Si procede:** Así mismo manifiesto que se ha obtenido el ASENTIMIENTO del menor a mi custodia, para participar voluntariamente en el proyecto de investigación.

Nombre y firma del Participante o Representante legal.

Parentesco: \_\_\_\_\_

Domicilio.

TESTIGOS:

(1) Nombre y firma \_\_\_\_\_

Parentesco: \_\_\_\_\_

Domicilio. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

(2) Nombre y firma \_\_\_\_\_

Parentesco: \_\_\_\_\_

Domicilio. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

2/2



Presidente del Comité de Ética en Investigación: Dr. Ricardo Ortega Pineda  
Av. Félix Cuevas 540 Col. Del Valle, C.P. 03100 Alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México  
Tel.: (55) 52005003 [www.gob.mx/issste](http://www.gob.mx/issste)



**GOBIERNO DE  
MÉXICO**



**ISSSTE**  
INSTITUTO DE SEGURIDAD  
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO



**2020**  
LEONA VICARIO  
GOBERNANTA MADRE DE LA PATRIA

**Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"  
Comité de Ética en Investigación  
Combioética 03-017-09-11052016**

INVESTIGADOR O MÉDICO QUE INFORMA: \_\_\_\_\_

Le he explicado al Sr (a) \_\_\_\_\_, la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He dado respuesta a todas sus dudas, y le he preguntado si ha comprendido la información proporcionada, con la finalidad de que pueda decidir libremente participar o no en este estudio. Acepto que he leído, conozco y me apego a la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos, que pondré el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación, por encima de cualquier otro objetivo.

INVESTIGADOR RESPONSABLE.

Dra. Julieta Danira Morales Portano

En caso de dudas, favor de comunicarse al DEPARTAMENTO DE CARDIOCIRUGIA. Teléfono de contacto: 52005003 ext. 14661. Domicilio de contacto: Av. Félix Cuevas No. 540, Colonia Del Valle, Delegación Benito Juárez, C.P. 03229, Ciudad de México El presente documento se expide por duplicado, entregando una copia al participante.

Presidente del Comité de Ética en Investigación del CMN "20 de Noviembre", **Dr. Ricardo Ortega Pineda Tel. 52003544 ext. 14609**

El documento se expide por duplicado, entregando una copia al participante.

*Nota: La Carta de Consentimiento debe contener el membrete oficial vigente, tiene diferencias respecto al de la "Guía para la elaboración del protocolo de investigación", por lo que deberá presentarse en archivo electrónico y en impreso independientes.*

3 / 3



Presidente del Comité de Ética en Investigación: Dr. Ricardo Ortega Pineda  
Av. Félix Cuevas 540 Col. Del Valle, C.P. 03100 Alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México  
Tel.: (55) 52005003 [www.gob.mx/issste](http://www.gob.mx/issste)



GOBIERNO DE  
MÉXICO



ISSSTE  
INSTITUTO DE SEGURIDAD  
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO



2020  
LEONA VICARIO  
BENEMÉRITA MADRE DE LA PATRIA

Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"  
Comité de Ética en Investigación  
Combioética 03-017-09-11052016

## AVISO DE PRIVACIDAD

**TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:** ANÁLISIS DEL EFECTO Y SEGURIDAD DEL USO ADYUVANTE DE RIVAROXABÁN 2.5 MG SOBRE EL DESARROLLO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES MAYORES Y MARCADORES DE DAÑO VASCULAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CORONARIA DE ALTO RIESGO.

**Número de registro:** \_\_\_\_\_

El presente Aviso de Privacidad tiene como objeto informarles sobre el tratamiento que se le dará a sus datos personales cuando los mismos son recabados, utilizados y almacenados.

**Investigador responsable de recabar sus datos personales, de su uso y protección:**

Nombre: Dr. Julieta Danira Morales Portano  
Domicilio: Av. Félix Cuevas No. 540, Colonia Del Valle, Delegación Benito Juárez, departamento de cardiocirugía  
Teléfono: 5541856805  
Correo-e: jmoralesportano@gmail.com

Su información personal será utilizada con la finalidad de contacto con usted para proporcionar información sobre exámenes practicados e información sobre su padecimiento para lo cual requerimos obtener los siguientes datos personales: nombre de usted, fecha de nacimiento de usted, estado civil, domicilio, correo electrónico, teléfono particular o celular, estos datos son considerados como sensibles de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

Es importante que usted sepa que todo el equipo de investigación que colabora en este estudio se compromete a que todos los datos proporcionados por usted serán tratados bajo medidas de seguridad y garantizando siempre su confidencialidad. En el caso de este proyecto las medidas que se tomarán para ello serán utilizar códigos, Iniciales, número de expediente, y se almacenarán en archivo electrónico a cargo del investigador principal).

Los datos que usted nos proporcione no serán compartidos con otras instancias o instituciones y únicamente serán usados por el equipo de investigadores para este proyecto.

Usted tiene derecho de acceder, rectificar y cancelar sus datos personales, así como de oponerse al manejo de los mismos o anular el consentimiento que nos haya otorgado para tal fin, presentando una carta escrita dirigida a el investigador responsable **Dra. Julieta Danira Morales Portano, o con el Presidente del Comité de Ética en Investigación del CMN "20 de Noviembre", Dr. Ricardo Ortega Pineda. Tel. 52003544.**

1/2



Presidente del Comité de Ética en Investigación: Dr. Ricardo Ortega Pineda  
Av. Félix Cuevas 540 Col. Del Valle, C.P. 03100 Alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México  
Tel.: (55) 52005003 [www.gob.mx/issste](http://www.gob.mx/issste)



**GOBIERNO DE  
MÉXICO**



**ISSSTE**  
INSTITUTO DE SEGURIDAD  
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO



**2020**  
**LEONA VICARIO**  
COMANDANTE EN JEFE DE LA FEMRA

**Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"  
Comité de Ética en Investigación  
Combioética 03-017-09-11052016**

**DECLARACION DE CONFORMIDAD:** Manifiesto estar de acuerdo con el tratamiento que se dará a mis datos personales

**Nombre y firma del sujeto de investigación o paciente:** \_\_\_\_\_

**Fecha:** \_\_\_\_\_

**Instrucciones de uso:**

El documento previamente expuesto es el FORMATO GUÍA PARA LA ELABORACIÓN DEL AVISO DE PRIVACIDAD. Favor de sustituir los recuadros con la información correspondiente a cada proyecto de investigación. **En letra cursiva y en negrita** se presentan algunos ejemplos y sugerencias, que deberán excluirse del documento final.

**[Importante señalar número de página y total] 2/2**



Presidente del Comité de Ética en Investigación: Dr. Ricardo Ortega Pineda  
Av. Félix Cuevas 540 Col. Del Valle, C.P. 03100 Alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México  
Tel.: (55) 52005003 [www.gob.mx/issste](http://www.gob.mx/issste)