

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA
INTENSIVA**

**Efectividad de Rivaroxabán y Warfarina en el tratamiento de trombosis venosa
profunda en pacientes adultos con cáncer**

Área de Investigación:

Medicina Humana

Autor:

Nakano Chávez, Kyugoro Ranjiro

Asesor:

Arrollo Sánchez, Abel Salvador

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6022-6894>

TRUJILLO – PERU

2024

Efectividad de Rivaroxabán y Warfarina en el tratamiento de trombosis venosa profunda en pacientes adultos con cáncer

ORIGINALITY REPORT

8%	9%	2%	4%
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	hdl.handle.net Internet Source	2%
2	www.sehh.es Internet Source	2%
3	www.capitulodeflebiologia.org Internet Source	1%
4	Submitted to Universidad Privada Antenor Orrego Student Paper	1%
5	www.researchgate.net Internet Source	1%
6	www.fesemi.org Internet Source	1%
7	www.msmanuals.com Internet Source	1%
8	idoc.pub Internet Source	1%

Exclude quotes On

Exclude matches < 1%

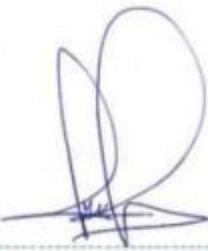
Exclude bibliography On

Declaración de originalidad

Yo, Arroyo Salvador Arroyo Sanchez, docente del Programa de Estudio Segunda Especialidad de Medicina, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor del proyecto de investigación titulado "Efectividad de Rivaroxabán y Warfarina en el tratamiento de trombosis venosa profunda en pacientes adultos con cáncer", autor Kyugoro Ranjiro Nakano Chavez, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 8%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 22 de Abril del 2024.
- He revisado con detalle dicho reporte y el proyecto de investigación, "se encuentra aprobado", y no se advierte indicios de plagios.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Trujillo, 23 de Abril del 2024



Dr. Abel S. Arroyo Sánchez
Servicio de UCI-UCIN
Hospital Víctor Lazarte Echegaray - RALL
C.M.P. 29525 - R.N.E. 17028

FIRMA DEL ASESOR

APELLIDOS Y NOMBRES

Arroyo Sanchez Abel Salvador

DNI: 18212087

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6022-6894>



FIRMA DEL AUTOR

APELLIDOS Y NOMBRES

Kyugoro Ranjiro Nakano Chavez

DNI: 46555456

I. DATOS GENERALES

1. TITULO Y NOMBRE DEL PROYECTO

Efectividad de la Rivaroxabán y Warfarina en el tratamiento de trombosis venosa profunda en pacientes adultos con cáncer.

2. LINEA DE INVESTIGACION

Cáncer y enfermedades no transmisibles.

3. TIPO DE INVESTIGACION

3.1. De acuerdo a la orientación o finalidad: Aplicada.

3.2. De acuerdo a la técnica de contrastación: Observacional, Analítica de casos control.

4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADEMICO

Unidad de Segunda Especialidad de la Facultad de Medicina Humana.

5. EQUIPO INVESTIGADOR

5.1. Autor: Kyugoro Ranjiro Nakano Chávez.

5.2. Asesor: Dr. Abel Salvador Arroyo Sánchez.

6. INSTITUCIÓN Y/O LUGAR DONDE SE EJECUTARÁ EL PROYECTO

Hospital Víctor LazarteEchegaray – Seguro Social de Salud (EsSalud), Trujillo, Perú.

7. DURACIÓN:

Agosto 2022 hasta Noviembre 2023.

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE TESIS

El presente estudio tiene por objetivo determinar la eficacia del Rivaroxabán en comparación con la Warfarina en el tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda en pacientes adultos con cáncer. Se realizará un estudio de cohorte retrospectivo de los pacientes que se hayan atendido en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo 2017 a 2023. Se revisarán las historias clínicas de pacientes con TVP y cáncer que cumplan los criterios de selección, las cuales se dividirán en dos grupos los que recibieron Rivaroxabán y los que recibieron Warfarina. La eficacia del tratamiento será determinada con la evolución del tamaño del trombo a través de la ecografía Doppler. Para el análisis de los datos obtenidos se empleará el programa SPSS V.26. Los resultados de las variables cualitativas serán presentados en cifras absolutas y porcentuales, mientras las variables cuantitativas se obtendrán promedios y desviación estándar. Ambos tipos de variables serán analizados con la prueba de Chi cuadrado y la prueba T de Student, respectivamente. Si $p < 0.05$, se considerará que existe una diferencia significativa. Los resultados obtenidos de esta investigación proporcionarán evidencia científica sobre la efectividad de Rivaroxabán comparado con el manejo estandarizado de Warfarina en la terapia de la TVP en pacientes con cáncer.

Palabras clave: Rivaroxabán, warfarina, trombosis, profunda.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Trombosis Venosa Profunda (TVP) es una complicación frecuente en pacientes con cáncer, que puede resultar en graves consecuencias, como el desarrollo de Tromboembolismo Pulmonar (TEP). El tratamiento anticoagulante es una de las herramientas más relevantes en la prevención de estas complicaciones, sin embargo, no obstante, muchos de estos fármacos utilizados tienen diversas tasas de efectividad de acuerdo al uso, dosis prescritas, condiciones del paciente, entre otros (1).

Estudios realizados a nivel internacional han mostrado la gran prevalencia e incidencia de casos de trombólisis venosa profunda. En el continente africano,

Senegal ha sido una de las naciones más afectadas de la región subsahariana, esto con una prevalencia mayor al 3% en casos de hospitalizaciones, los cuales han sido muy comunes en pacientes mayores a los 60 años, afectando principalmente a la arteria femoral. Asimismo, los tratamientos farmacológicos principales fueron en base de la heparina, la cual no mostró efectividad en algunos grupos afectados (2). Por otro lado, en otras naciones que conforman el norte africano ha variado entre el 2% al 9,6%, principalmente tras procesos quirúrgicos específicos (3).

En el contexto asiático, la problemática no es distinta a la descrita anteriormente. China ha sido la más afectada, con más del 17,1% de los casos, datos que se encuentran por encima de otros países como Japón, Malaysia, Corea del Sur y Taiwán. Las mujeres con IMC por debajo de los valores de referencia, así como aquellas con neoplasias activas, han sido catalogadas como grupos de riesgo. Además, a todos los afectados se les brindó tratamiento farmacológico con anticoagulantes los cuales, tras un seguimiento anual, murieron por trombósis (4). En el caso de los grupos neoplásicos específicamente, la incidencia de trombósis se encuentra entre el 1,85 a 9,88 individuos por cada 1000 pacientes por año, por lo que los tratamientos deben ser efectivos y, a su vez, eficientes para cada uno de ellos (5,6).

Latinoamérica no es ajena a esta situación, reportando una prevalencia de hasta el 52% de casos en la región, en el que los coágulos se han localizado en los senos transversales, de ahí que el tratamiento ha sido cuidadoso. El principal fármaco empleado ha sido la heparina en conjunto con anticoagulantes orales, no obstante, la mortalidad ha superado el 6% tras estos tratamientos y, si bien no son números exorbitantes, son un indicador de alarma que llama a prevenir estos escenarios (7). Por otro lado, en Argentina, la trombósis venosa profunda fue observada nuevamente en la población femenina, tomando como factor de riesgo principal el consumo de anticonceptivos. Por otro lado, la mortalidad reportada fue baja en comparación con otras naciones, no obstante, se ha recomendado la elaboración de programas específicos a partir de farmacología para evitar el aumento de la morbilidad (8).

Ante esta problemática, se han planteado el uso de fármacos diferentes a la

heparina que sean efectivos en pacientes afectados por la trombólisis venosa profunda, entre los que han destacado el rivaroxabán y la Warfarina. De acuerdo con la literatura relacionada, el rivaroxabán ha mostrado mayor efectividad por encima de Warfarina, tanto en los aspectos clínicos, resultados y hasta beneficios económicos, no obstante, el estudio sigue siendo constante, dado que, generalmente, no se aplica a todos los pacientes y a todas las afecciones presentes, resultando en diferentes resultados. Por otro lado, la rivaroxabán ha mostrado tener mejores resultados en síndromes posttrombóticos (9,10).

En el Perú, la prevalencia de trombólisis venosa profunda varía entre el 0,5% al 2,7%, por lo que se ha condecorar estos debido a su origen y destreza, hallazgos que se han reportado en la región Arequipa (11). Por otro lado, en Huancayo, los pacientes con trombólisis venosa profunda fueron diversos, destacando la presencia de dolor localizado, no obstante, el estudio de medicamentos se encuentra en exploración (12).

En Lima, en el último año en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins se demostró con evidencia estadística que la trombosis venosa profunda está significativamente asociada con el cáncer. La problemática en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray que justifica la presente investigación radica en la necesidad de evaluar y comparar la efectividad de dos anticoagulantes, Warfarina y Rivaroxabán, en el tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda (TVP) en pacientes adultos con cáncer, específicamente en la prevención del Tromboembolismo Pulmonar (TEP). Esta problemática se origina en la alta incidencia de TVP en pacientes oncológicos y la importancia de prevenir complicaciones graves como el TEP.

Problema

¿Es más efectivo el Rivaroxabán que la Warfarina en el tratamiento de trombosis venosa profunda como prevención de Tromboembolismo pulmonar en adultos con cáncer en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray – Trujillo durante los años **2017- 2023**?

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Lu et al (13) en 2023 en China evaluaron la eficacia y seguridad de diferentes dosis de rivaroxabán en pacientes con hemorragia y trombosis venosa profunda. Para ello, desarrollaron un estudio observacional conformado por 576 usuarios a los que se les diagnosticó trombosis venosa profunda. Entre los datos más importantes, la tasa de hemorragia total fue del 12,2%, mientras que la tasa de tromboembolismo venoso recurrente fue del 5,4%. Asimismo, en los pacientes de edad avanzada con tromboembolismo venoso que recibieron rivaroxabán en dosis de 10 mg diarias tuvieron un menor riesgo de hemorragia ($p=0,001$) y una tasa similar de tromboembolismo venoso recurrente ($p=0,596$) en comparación con los pacientes de edad avanzada que recibieron rivaroxabán en dosis más altas, incluidos 15 mg una vez al día y 20 mg una vez al día. Se concluyó que la dosis diaria de 10 mg diarios es efectivo y seguro para el tratamiento de tromboembolismo venoso.

Fukasawa et al (14) en Japón durante 2022 evaluaron la eficacia y seguridad de edoxabán, rivaroxabán y apixaban en pacientes con trombosis venosa profunda. Para ello, se realizó un estudio analítico de cohortes retrospectivo, conformado por un grupo muestral de 3169 integrantes prescritos con edoxabán, 1592 con rivaroxabán y 1998 con apixabán a los que se les evaluó clínicamente. Entre los principales resultados, no hubo diferencias significativas entre los tres fármacos en la prevención del tromboembolismo venoso recurrente entre los tres fármacos ($p>0.05$). Asimismo, no se reportaron diferencias significativas respecto a un probable riesgo de hemorragia intracraneal o hemorragia gastrointestinal en los pacientes analizados tras el seguimiento de los pacientes ($p>0.05$). Se concluyó que edoxabán, rivaroxabán y apixabán tenían un índice de eficacia y seguridad similar.

Zhang et al (15) en 2021 en China compararon la eficacia y seguridad de rivaroxabán y la warfarina en el tratamiento del síndrome posttrombótico. Para ello, se realizó una investigación observacional retrospectiva, conformada por grupos muestrales de 69 pacientes tratados con rivaroxabán y 85 con warfarina. Entre los hallazgos más relevantes, no hubo diferencias significativas entre el grupo de rivaroxabán y el grupo de warfarina respecto a

la aparición de complicaciones hemorrágicas al año de seguimiento ($p>0.05$), así como con las complicaciones hemorrágicas mayores ($p>0.05$) y la tasa de complicaciones hemorrágicas menores ($p>0.05$). Por otro lado, la tasa de permeabilidad primaria fue mayor en el grupo de rivaroxabán al año ($p<0.05$) y a los dos años ($p<0.05$). Tras 24 meses, el grupo de rivaroxabán tuvo una menor tasa de recurrencia de síntomas característicos. Se concluyó que rivaroxabán mostró una seguridad similar y una eficacia superior a la warfarina. Pan et al (16) en 2021 en China compararon la eficiencia y seguridad de la dosis diaria de rivaroxabán frente a la warfarina en pacientes con trombosis venosa. Para ello, se realizó una pesquisa de cohortes prospectiva, conformada por grupos muestrales de 33 pacientes prescritos con rivaroxabán y 49 con warfarina. Entre los hallazgos principales, y tras el seguimiento de 6 meses, el 87,9% del grupo de rivaroxabán y el 77,6% del grupo de warfarina obtuvieron la recanalización. Asimismo, la reducción del trombo a los 6 meses de seguimiento no alcanzó una diferencia estadística ($p=0,118$). Por otro lado, no se revelaron casos recurrentes de trombosis venosa para cada grupo, aunque los pacientes con rivaroxabán mostraron resultados funcionales favorables. Se concluyó que rivaroxabán tendría una mayor eficacia y seguridad para la atención de casos con trombosis venosa respecto a la warfarina.

Derseh et al (17) en Etiopía durante 2021 evaluaron la efectividad del uso de rivaroxabán en comparación con la Warfarina en pacientes con trombosis venosa profunda. Para ello, desarrollaron un estudio observacional comparativo longitudinal a partir de un modelo de Markov mediante un sistema de rivaroxabán de 15 mg dos veces diarias a lo largo de 3 semanas y 20 mg diarios de Warfarina durante el tratamiento restante, tomando una muestra de pacientes con trombosis venosa profunda seguidos durante 24 años. Entre los principales resultados, la terapia con rivaroxabán mostró una perspectiva de vida de 16,78 años, siendo esta mayor que la ofrecida por la Warfarina, además de mostrar una mayor efectividad en los tratamientos brindados, siendo significativo ($p<0.05$). Por otro lado, el uso de rivaroxabán mostró ser mucho más económico que el uso de Warfarina a lo largo del tiempo. Con estos datos se concluyó que rivaroxabán es una alternativa eficaz y rentable para

reemplazar el uso de Warfarina en pacientes con pocos recursos.

Shnouda et al (18) en Egipto durante 2021 evaluaron el resultado a corto plazo de dos regímenes Rivaroxabán versus Warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda. Para ello, se realizó un observacional analítico, conformado por un grupo muestral de 50 pacientes a los que se les prescribieron rivaroxabán y 50 a los que se les prescribió warfarina. Entre los hallazgos más relevantes, se registró que el 22% en el grupo de rivaroxabán que tuvo recanalización mínima o nula frente al 70% en el grupo de warfarina. Asimismo, el 78% tuvo recanalización parcial a completa en el grupo de Rivaroxabán en comparación con el 30% en el grupo de warfarina con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$). Se concluyó que el uso de rivaroxabán tuvo una mejor tasa de recanalización en comparación con warfarina a corto plazo.

Houghthon et al (19) en 2020 en Estados Unidos compararon la efectividad de rivaroxabán respecto a la Warfarina para la disolución del trombo. Para ello, se realizó un estudio observacional analítico en el que se contempló una muestra de 63 pacientes tratados con rivaroxabán y 48 pacientes tratados con Warfarina. Entre los principales resultados, más del 90% de ambos grupos de estudio mostraron disoluciones parciales del trombo, así como en más del 25% que alcanzaron la disolución total para ambos medicamentos; en ambos casos esta diferencia no fue significativa ($p > 0.05$). Por otro lado, esta misma proporción no significativa también fue identificada en pacientes a los que no se les disolvió el coágulo. Además, la propagación del trombo con terapia con warfarina se observó en el 6,3% de los pacientes en ninguno de los pacientes del grupo de rivaroxabán. Se concluyó que no existen diferencias en la efectividad entre ambos medicamentos.

Casanegra et al (20) en 2020 en Estados Unidos evaluaron la seguridad y eficacia de rivaroxabán y apixaban en el tratamiento de la trombosis venosa profunda de las extremidades. Para ello, ejecutaron un estudio observacional analítico conformado por un grupo muestral de 63 individuos tratados con apixaban, 39 con rivaroxabán y 108 con Warfarina. Entre los resultados

principales, el estado de malignidad fue más común en pacientes tratados con warfarina ($p=0,03$). Asimismo, a los 3 meses de seguimiento, se produjo TEV recurrente en un paciente tratado con warfarina y un paciente tratado con apixaban o rivaroxabán ($p=0,97$). Por otro lado, se produjo hemorragia grave en tres pacientes tratados con warfarina, y en ninguno de los tratados con apixaban o rivaroxabán ($p=0,09$). Con estos datos, se concluyó que el tratamiento con apixaban y rivaroxabán es beneficiosos y efectivo como la Warfarina.

Huang et al (21) en 2020 en China evaluaron la eficacia y seguridad del uso de rivaroxabán respecto a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda. Para ello, se realizó un estudio observacional analítico semiretrospectivo longitudinal conformado por 128 individuos a los que se les evaluó clínicamente. Entre los hallazgos más relevantes, no hubo diferencias significativas en la absorción de trombos entre rivaroxabán y la terapia estándar con warfarina después de 3 meses de tratamiento, así como más de 6 meses de tratamiento. Por otro lado, la proporción de pacientes sin sangrado fue del 48,84% para rivaroxabán y del 19,05% para el tratamiento estándar. Se concluyó que la eficacia y seguridad en el uso de rivaroxabán no es diferente a los beneficios dados por la warfarina.

Costa et al (22) en 2020 en Estados Unidos evaluaron la eficacia y seguridad de rivaroxabán en comparación con la warfarina en pacientes obesos con tromboembolismo venoso. Para ello, se realizó un estudio observacional analítico de cohortes conformado por un grupo muestral de 6755 individuos prescritos con rivaroxabán y 6755 prescritos con warfarina. Entre los principales resultados, y tras un seguimiento de 3, 6 y 12 meses, el uso de rivaroxabán se asoció con un menor riesgo de tromboembolismo venoso recurrente en comparación con warfarina, sin diferencias en el sangrado mayor ($p<0.05$). Asimismo, no se encontraron diferencias estadísticas entre las categorías de IMC para el tromboembolismo venoso recurrente o casos de hemorragia mayor ($p\geq 0,58$), no obstante, en pacientes obesos existió menos riesgo de tromboembolismo venoso tras el uso de rivaroxabán. Se concluyó que rivaroxabán mostraron mayor eficacia y seguridad en comparación con la

warfarina.

4. JUSTIFICACION DEL PROYECTO

La necesidad de tratar la TVP y la TEP implica una problemática clínica de relevancia en pacientes oncológicos (23). Sobre todo por la necesidad de un manejo vía oral que ofrezca la mayor efectividad y seguridad en este tipo de pacientes (24). La Warfarina y el Rivaroxabán se utilizan ampliamente tanto en el manejo de la trombosis venosa pero, aún persisten incertidumbres en cuanto a su eficacia y tolerabilidad específicamente en esta población (25).

Por ello, el estudio presentará una justificación teórica, dado que brindará conocimientos actuales sobre la eficacia de rivaroxabán y warfarina en pacientes con trombosis venosa, información que será compartida a la comunidad científica y que podrá ser empleada como fuente de información y antecedentes para futuras investigaciones. Asimismo, tendrá una justificación práctica, dado que la data podrá ser de utilidad para el hospital en donde se ejecutará la investigación para la potencial realización de programas de seguimiento y control en los pacientes con trombosis venosa, así como ofrecer información sobre posibles tratamientos adecuados, seguros y eficaces para este grupo vulnerable.

Los resultados de las investigaciones comparando ambas terapéuticas no permiten concluir la efectividad de uno sobre otro, ni el mayor riesgo de complicaciones (26). Por otro lado, presentará una justificación metodológica, ya que buscará aportar una evidencia adicional para saber si hay o no diferencias sustanciales entre los dos fármacos para el manejo de la TVP en los pacientes oncológicos (27), datos que pueden servir para la generación de Guías de Práctica Clínica en el país. Los beneficiarios del presente estudio serán los pacientes con cáncer que desarrollen trombosis venosa profunda.

5. OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar si el Rivaroxabán es más efectivo que la Warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) en adultos con cáncer para la prevención de TEPA en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el período comprendido entre 2017 y 2023.

Objetivo Específico

- Determinar la efectividad de Rivaroxabán en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) en adultos con cáncer.
- Determinar la efectividad de Warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) en adultos con cáncer.
- Comparar la efectividad de Rivaroxabán y Warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) en adultos con cáncer.
- Ajustar la efectividad de Rivaroxabán y Warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) en adultos con cáncer de acuerdo con las variables intervinientes.

6. MARCO TEÓRICO

Trombosis venosa profunda

Es una condición médica caracterizada por formación de un coágulo sanguíneo en una vena profunda, generalmente en las extremidades inferiores. La TVP puede resultar en la obstrucción parcial o completa de la vena, lo que dificulta el flujo normal de la sangre y puede contribuir al desarrollo de complicaciones graves, como el tromboembolismo pulmonar (28).

La fisiopatología de la TVP en pacientes con cáncer es multifactorial y compleja. El cáncer puede incrementar el riesgo de desarrollar TVP debido a diversos mecanismos. Algunos tipos de cáncer pueden liberar sustancias procoagulantes en la sangre, lo que favorece la formación de coágulos. Por otro lado, los tumores pueden comprimir o invadir las venas, lo cual altera el flujo sanguíneo y contribuye a la formación de coágulos (29). Asimismo, la inmovilidad prolongada causada por la enfermedad o el tratamiento oncológico

puede dificultar la circulación sanguínea y aumentar el riesgo de coagulación (30).

Existen otros factores de riesgo adicionales que están asociados al desarrollo de la TVP en pacientes con cáncer. Entre ellos se encuentran la cirugía reciente, particularmente la cirugía abdominal o pélvica, así como la presencia de catéteres venosos centrales utilizados para la administración de tratamientos oncológicos (31). Otros factores de riesgo incluyen la edad avanzada, el tabaquismo, la obesidad, la historia personal o familiar de TVP, y la presencia de enfermedades concomitantes, como la insuficiencia cardíaca o la enfermedad renal (32).

La comprensión de la fisiopatología y los factores de riesgo asociados a la TVP en adultos con cáncer es un requisito vital, ya que esto permite reconocer a aquellos individuos que presentan un mayor riesgo y tomar medidas preventivas adecuadas. Además, el conocimiento de estos aspectos contribuye a la comprensión de los mecanismos subyacentes de la enfermedad y puede guiar el desarrollo de estrategias terapéuticas más efectivas y personalizadas para el manejo de la TVP en pacientes oncológicos (33).

Anticoagulantes orales

Los anticoagulantes orales, como el Rivaroxabán y Warfarina, desempeñan un papel fundamental en el tratamiento y la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) (34,35). Rivaroxabán es un inhibidor directo del factor Xa, una enzima clave en la cascada de coagulación que desempeña un papel central en la formación del coágulo sanguíneo (36). Este fármaco, actúa selectivamente sobre el factor Xa, inhibiendo su actividad y previniendo así la formación de trombina, una proteína que convierte el fibrinógeno en fibrina, el componente principal de los coágulos. El Rivaroxabán se absorbe rápidamente después de su administración oral y su biodisponibilidad es alta, lo que permite una rápida acción anticoagulante (37,38).

Por otro lado, la Warfarina es un anticoagulante antagonista de la vitamina K el cual actúa inhibiendo la formación de varios factores de coagulación dependientes de la vitamina K, como los factores II, VII, IX y X, así como las proteínas C y S anticoagulantes (39). Al interferir con la actividad de estos factores de coagulación, la Warfarina prolonga el tiempo de la formación de

coágulos. Sin embargo, el efecto de la Warfarina no es inmediato y adicionalmente requiere monitoreo frecuente de los niveles de coagulación a través del tiempo de protrombina y el índice internacional normalizado (INR) (40).

En términos de administración, Rivaroxabán se presenta en forma de tabletas orales y se administra una vez al día, generalmente con alimentos. No requiere monitoreo rutinario de la coagulación a través de exámenes de laboratorio, lo que representa una ventaja en comparación con la Warfarina. En contraste, la Warfarina se administra también por vía oral, pero su dosis y frecuencia pueden variar según los resultados del monitoreo del INR. Es necesario ajustar y monitorear cuidadosamente la dosis de Warfarina para mantener un rango terapéutico adecuado y prevenir tanto la trombosis como el sangrado excesivo (41,42).

La farmacoeconomía es un campo que analiza los aspectos económicos asociados con la utilización de medicamentos y su impacto en los resultados de salud. En el contexto del tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes con cáncer, el análisis farmacoeconómico examina los costos asociados con el uso de Rivaroxabán y Warfarina, considerando tanto los costos directos de los medicamentos como los costos indirectos relacionados con la monitorización y la prevención de complicaciones (43,44).

El tromboembolismo venoso (TEV) es la obstrucción de la circulación venosa periférica o central y está conformado por la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP). La TVP es una complicación frecuente en pacientes con cáncer, la misma que incrementa el riesgo de desarrollar TEP, y donde, la presencia de una o ambas enfermedades, aumenta la morbimortalidad en el paciente. El uso de anticoagulantes es fundamental en el tratamiento y la prevención de estas complicaciones, sin embargo, existe la necesidad de evaluar la efectividad de las diferentes opciones terapéuticas existentes (45,46).

Para el tratamiento de la TVP existen los anticoagulantes, estos medicamentos se pueden administrar por la vía oral o parenteral. El tratamiento por la vía oral, en la mayoría de los casos, puede ser tan efectivo como el parenteral, además de brindar la ventaja de su administración prolongada y de forma ambulatoria. Algunas investigaciones proponen el uso de la Warfarina y Rivaroxabán como

tratamiento, estos fármacos se usan en los hospitales para el manejo de TVP en pacientes con cáncer, pero la elección entre ellos podría depender de varios factores, como la experiencia del médico, características del paciente, las políticas hospitalarias y la disponibilidad de los medicamentos. Dado que ambos anticoagulantes orales están disponibles en el mercado, es importante determinar cuál de ellos es más efectivo en este contexto clínico particular (47).

7. HIPOTESIS

Hipótesis nula (H0): EL Rivaroxabán es menos efectivo en comparación al Warfarina para el tratamiento de la trombosis venosa profunda en adultos con cáncer.

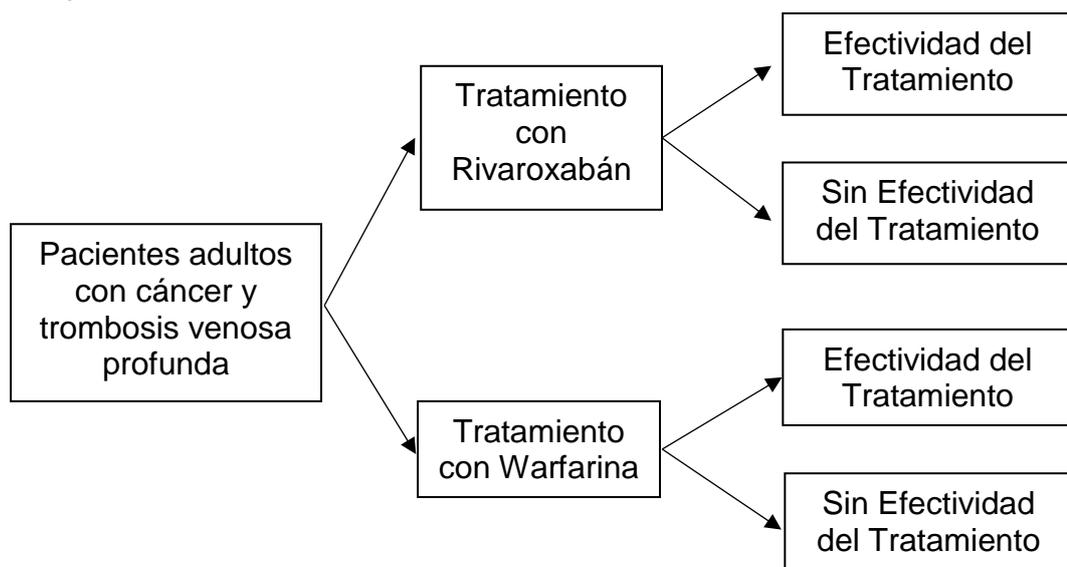
Hipótesis alternativa (H1): El Rivaroxabán no es más efectivo que la Warfarina para el tratamiento de la trombosis venosa profunda en adultos con cáncer atendidos.

8. MATERIAL Y METODOLOGIA

a. Diseño de estudio:

Estudio de enfoque cuantitativo, observacional analítico de cohorte retrospectivo (48).

Esquema:



b. Población, muestra y muestreo:

Población de estudio:

Pacientes adultos con cáncer y diagnóstico de trombosis venosa profunda atendidos durante el periodo 2020-2021 en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray, EsSalud – Trujillo.

Criterios de elegibilidad

Criterio de inclusión:

- Pacientes de 18 a más años.
- Cáncer sólido activo, linfoma de alto grado o mieloma o recibiendo tratamiento para esas neoplasias.
- Tromboembolismo venoso sintomático confirmado por estudio de imágenes.

Criterios de exclusión:

- Tratamiento hormonal adyuvante exclusivo sin enfermedad residual mensurable.
- Embolia pulmonar aislada (EP) sin TVP proximal asociada.
- Recuento de plaquetas < 50,000 /ml.
- Sangrado activo.
- Enfermedad hepática asociada con coagulopatía y riesgo de hemorragia clínicamente relevante, incluidos pacientes cirróticos con Child Pugh B y C
- Defecto hemostático con contraindicación para el tratamiento con anticoagulantes a dosis terapéuticas.
- Filtro de vena cava en la inclusión.
- Terapia fibrinolítica en los 3 días anteriores a la inclusión.
- Aclaramiento de creatinina <30 ml / min según fórmula de Cockcroft-Gault.
- Tratamiento anticoagulante a dosis curativa durante más de 3 días antes de la inclusión.
- Embarazo o falta de tratamiento anticonceptivo eficaz para mujeres en edad fértil.
- Tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la

glucoproteína P (PgP): inhibidores de la proteasa para la enfermedad por VIH, ketoconazol sistémico

- Tratamiento con un inductor potente de CYP3A4: rifampicina, carbamazepina, fenitoína.
- Esperanza de vida <3 meses.

Muestra y Muestreo

Unidad de análisis:

Pacientes Adultos con cáncer con tratamiento con trombosis venosa profunda del Hospital Víctor Lazarte EcheGARAY.

Unidad de muestreo:

Historias clínicas de adultos con cáncer tratamiento de trombosis venosa Profunda del Hospital Víctor Lazarte EcheGARAY.

Tamaño Muestral:

La metodología empleada para el cálculo del tamaño de muestra se basa en la comparación de dos proporciones, siendo estas la efectividad de cada tratamiento.

Se asume, basándose en la literatura científica y estudios previos, que las proporciones de efectividad esperadas (P1 para Warfarina y P2 para Rivaroxabán) son del 60% y 70% respectivamente. Estos valores se han elegido para reflejar una diferencia clínicamente significativa entre ambos tratamientos, la cual se desea detectar a través del estudio.

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \cdot (P1 \cdot (1 - P1) + P2 \cdot (1 - P2))}{(P1 - P2)^2}$$

Donde:

- P1 = 0.6 (60% de efectividad para warfarina)
- P2 = 0.7 (70% de efectividad para warfarina)
- $Z_{\alpha/2} = 1.96$ (para un nivel de confianza del 95%)
- $Z_{\beta} = 0.84$ (Para un poder de estudio del 80%) (47,49).

El tamaño de muestra necesario para cada grupo en el estudio es de aproximadamente 183 sujetos. Esto significa que para detectar una diferencia estadísticamente significativa entre las proporciones de efectividad de 60% para Warfarina y 70% para Rivaroxabán, con un nivel de confianza del 95% y un poder del estudio del 60%, se requerirán 183 sujetos en cada grupo de tratamiento (47,49).

Muestreo

Probabilístico mediante la aplicación de la fórmula para estudio de cohortes.

c. Definición operacional de variables:

1. Variable dependiente:

Efectividad del tratamiento en la resolución de la trombosis venosa profunda (TVP): Disminución mayor del 50% de la longitud trombo en estudio de imágenes de control (ultrasonografía) 2 semanas después de haber iniciado el tratamiento anticoagulante.

2. Variable independiente:

Tipo de tratamiento anticoagulante oral: Warfarina o Rivaroxabán

Warfarina: 5 mg diario y luego ajustar la dosis para obtener un valor de INR entre 2,0 – 2,5.

Rivaroxabán: 15 mg cada 12 horas por 21 días, seguido de 20 mg cada 24 horas.

3. Variables confusoras o intervinientes:

Edad: años de vida desde el nacimiento, de acuerdo con la fecha consignada en el DNI.

Sexo: características fenotípicas, especificado en el DNI.

Tipo y etapa del cáncer: neoplasia maligna recién diagnosticada o en tratamiento dentro de los últimos 6 meses.

Variables	Tipo	Escala de Medición	Definición Operacional	Registro Indicador
Variable Independiente				
Tratamiento anticoagulante oral	Cualitativa	Nominal	Fármaco oral que suprime la síntesis de la fibrina y la formación de coágulos intravasculares, que será medida a partir de una ficha de recolección de datos.	Rivaroxabán Warfarina
Variable Dependiente				
Efectividad del tratamiento de la TVP	Cualitativa	Nominal	Disminución mayor del 50% de la longitud trombo en estudio de imágenes de control (ultrasonografía) 2 semanas después de haber iniciado el tratamiento anticoagulante.	Disminución 50% a las 2 semanas
Variables Intervinientes				
Edad	Cuantitativa	Categórica	Edad en años desde el nacimiento hasta la incorporación al estudio	18, 19. 20, ... años
Sexo	Cualitativa	Nominal	Características fenotípicas desde el nacimiento.	Masculino-Femenino
Tipo de cáncer	Cualitativa	Nominal	Neoplasia maligna de los tejidos corporales, el diagnóstico es anatomopatológico.	Mamá, pulmón, colon, próstata, páncreas.
Estadaje del cáncer	Cualitativo	Ordinal	Clasificación del estadiaje del cáncer de acuerdo con el sistema TNM (Tamaño del tumor, Nódulo(s) linfático(s), Metástasis)	Estadios: TNM

d. Procedimientos y Técnicas:

- Se solicitará la aprobación del proyecto de investigación en la Universidad Privada Antenor Orrego, una vez conseguido se solicitará la aprobación de este en la Red Asistencial La Libertad, EsSalud.
- Posteriormente se solicitará a la Unidad de Registro y Estadísticas la autorización para el acceso a las historias clínicas, que serán identificadas con el CIE 10: I80 durante el periodo 2017-2023, se identificarán las historias clínicas de los pacientes que adicionalmente tengan el diagnóstico de neoplasia maligna, y finalmente las historias clínicas de los pacientes que cumplan con los criterios de selección.
- Las historias clínicas se dividirán en dos grupos, los que usaron tratamiento anticoagulante con Rivaroxabán y los que usaron Warfarina.
- De las historias clínicas también se recolectarán datos como la edad del paciente, el sexo, el tipo de cáncer, estadiaje del cáncer y las comorbilidades.
- El diagnóstico de TVP será confirmado al tener una ultrasonografía Doppler realizada por el radiólogo, donde se encuentren con signos de trombosis venosa profunda y tenga registrada las dimensiones, ubicación y extensión anatómica de la misma.
- La historia clínica será asignada al grupo respectivo de acuerdo con el tratamiento anticoagulante vía oral que reciba.
- La efectividad del tratamiento será identificada después de realizar una ecografía Doppler por el médico radiólogo, dos semanas después de haber iniciado el tratamiento. Se registrarán las dimensiones, ubicación y extensión de esta para compararlo con el resultado previo y determinar si hubo o no efectividad.
- Los datos serán recolectados en una ficha de recolección de datos (ANEXO 01) para después ser tabulados en el programa estadístico seleccionado. Se analizarán los resultados y se transcribirán en un informe de la investigación, que incluirá la discusión, conclusión y recomendaciones.

e. Plan de análisis de datos:

Los datos de la hoja de registro serán procesados empleando el programa SPSS V.26 previa elaboración de la base de datos de acuerdo con los requerimientos de los objetivos y la hipótesis formulada.

Estadística Descriptiva

Los resultados serán presentados en tablas de doble entrada con número de casos en cifras absolutas y porcentuales. Para las variables cuantitativas se obtendrán promedios y desviación estándar o medianas con rango intercuartílico, como medidas de posición y dispersión, dependiendo de la distribución de las variables.

Estadística Analítica

Se aplicará la prueba de Chi Cuadrado para evaluar la diferencia de proporciones de eficacia de los tratamientos y las variables intervinientes cualitativas, así como la T de Student para las variables cuantitativas. Si $p < 0.05$, se considerará que existe una diferencia significativa.

f. Aspectos éticos:

Al ser un estudio observacional donde se revisarán las historias clínicas de pacientes, no se necesitará consentimiento informado, pero si se garantizara el anonimato de los datos obtenidos. El presente estudio se llevará a cabo cumpliendo de los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, que establece los estándares éticos para la investigación en seres humanos (50). Asimismo, se considerará el Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú, específicamente en su capítulo 6 referente al trabajo de investigación (51).

9. CRONOGRAMA DE TRABAJO

N°		2023	2024					
		Jun Dic	Ene Feb	Mar Abr	May Jun	Jul Ago	Set Oct	Nov Dic
1	Elaboración del proyecto	X						
2	Presentación del proyecto		X					
3	Revisión bibliográfica		X	X				
4	Reajustes y validación de instrumentos			X				
5	Trabajo de campo y captación de la información				X	X	X	
6	Procesamiento de datos						X	
7	Análisis e interpretación de datos						X	
8	Elaboración del informe						X	
9	Presentación del informe							X
10	Sustentación							X

10. PRESUPUESTO DETALLADO

Naturaleza del Gasto	Descripción	Cantidad	Precio unitario (S/)	Precio Total (S/)
Bienes				
2.3.19.12	Papel Bond A4	4 millares	25	100
2.3.19.12	Lapiceros	20 unidades	0.5	10
2.3.19.12	Resaltadores	5 unidades	3	15
2.3.19.12	Correctores	3 unidades	2	6
2.3.19.12	Archivadores	20 unidades	2	40
Total Bienes				171
Servicios				
2.3.22.2	Internet	60 meses	1	60
2.3.21	Movilidad	40 viajes	2	80
2.13.19.12	Fotocopias	1000	0.1	100
2.13.19.12	Impresiones	100	0.1	10
Total				250
Gastos Adicionales				
2.1.15.12	Estadísticos	10 reuniones	20	200
Total Adicionales				250
TOTAL GENERAL				1642

Financiamiento

El presente trabajo se ejecutará con recursos propios del autor.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Kirkilesis G, Kakkos S, Bicknell C, Salim S, Kakavia K. Treatment of distal deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 [citado 3 de abril de 2024];(4). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013422.pub2/abstract>
2. Manga S, Younes A, Dioum M, Sy S, Indafa Q, Leye M. Deep Venous Thrombosis of Lower Limbs: Prevalence, Risk Factors and Treatment in Semi-Urban Areas in Senegal. *Open J Intern Med*. 3 de noviembre de 2021;11(04):194-200.
3. Shatri A, Ipinge T. Recent incidence of deep-vein thrombosis in surgical departments, 2015 - 2022: A systematic review. *Undergrad Res Health J*. 13 de marzo de 2023;1(1):11-5.
4. Angchaisuksiri P, Goto S, Farjat A, Fryk H, Bang S, Chiang C, et al. Venous thromboembolism in Asia and worldwide: Emerging insights from GARFIELD-VTE. *Thromb Res*. 1 de mayo de 2021;201:63-72.
5. Lee L, Nagarajan C, Tan C, Ng H. Epidemiology of Cancer-Associated Thrombosis in Asia: A Systematic Review. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 21 de mayo de 2021 [citado 3 de abril de 2024];8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.669288>
6. Li H, Chan Y, Li N, Cui D, Cheng S. Prevalence and Predictor of Pulmonary Embolism in a Cohort of Chinese Patients with Acute Proximal Deep Vein Thrombosis. *Ann Vasc Surg*. 1 de febrero de 2020;63:293-7.
7. Dos Santos G, Da Silveira Y, Matos P, Cavalcante J, Ferreira K, Aguiar D, et al. Cerebral venous thrombosis in Latin America: A critical review of risk factors, clinical and radiological characteristics. *Front Neurol*. 28 de octubre de 2022;13:1017565.
8. Alet M, Ciardi C, Alemán A, Bando L, Bonardo P, Cea C, et al. Cerebral venous thrombosis in Argentina: clinical presentation, predisposing factors, outcomes and literature review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 1 de octubre de 2020;29(10):105145.
9. Yang L, Wu J. Cost-effectiveness of rivaroxaban compared with enoxaparin plus warfarin for the treatment of hospitalised acute deep vein thrombosis in

- China. *BMJ Open*. 1 de julio de 2020;10(7):e038433.
10. Karathanos C, Nana P, Spanos K, Kouvelos G, Brotis A, Matsagas M, et al. Efficacy of rivaroxaban in prevention of post-thrombotic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 1 de noviembre de 2021;9(6):1568-1576.e1.
 11. Huaco A, Sánchez C. Frecuencia de los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de trombosis venosa profunda postoperatoria en pacientes del Servicio de Traumatología de la clínica Arequipa, 2019-2020 [Internet] [Tesis de pregrado]. [Arequipa]: Universidad Católica de Santa María; 2022. Disponible en: <https://repositorio.ucsm.edu.pe/server/api/core/bitstreams/29153643-dd89-4ece-932f-11332e487703/content>
 12. Santillana M. Características clínicas epidemiológicas de trombosis venosa profunda en un Hospital Regional 2017 – 2019 [Internet] [Tesis de licenciatura]. [Huancayo]: Universidad Peruana Los Andes; 2020 [citado 3 de abril de 2024]. Disponible en: <http://repositorio.upla.edu.pe/handle/20.500.12848/1847>
 13. Lu K, Liao Q, Zhu K, Yao Y, Cui X, Chen P, et al. Efficacy and Safety of Different Doses of Rivaroxaban and Risk Factors for Bleeding in Elderly Patients with Venous Thromboembolism: A Real-World, Multicenter, Observational, Cohort Study. *Adv Ther*. 1 de enero de 2024;41(1):391-412.
 14. Fukasawa T, Seki T, Nakashima M, Kawakami K. Comparative effectiveness and safety of edoxaban, rivaroxaban, and apixaban in patients with venous thromboembolism: A cohort study. *J Thromb Haemost*. 1 de septiembre de 2022;20(9):2083-97.
 15. Zhang X, Huang J, Peng Z, Lu X, Yang X, Ye K. Comparing Safety and Efficacy of Rivaroxaban with Warfarin for Patients after Successful Stent Placement for Chronic Iliofemoral Occlusion: A Retrospective Single Institution Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1 de marzo de 2021;61(3):484-9.
 16. Pan L, Wang M, Zhou D, Ding Y, Ji X, Meng R. Efficacy and safety of rivaroxaban in cerebral venous thrombosis: insights from a prospective cohort study. *J Thromb Thrombolysis*. 1 de abril de 2022;53(3):594-600.
 17. Derseh M, Solomon K, Tamene W, Beneberu W, Yayehrad A, Ambaye A. A Cost Effectiveness Analysis of Rivaroxaban Compared to Warfarin for Deep Vein Thrombosis (DVT) Treatment in Ethiopia. *Clin Outcomes Res*. 16 de

- septiembre de 2021;13:821-34.
18. Shnouda R, Mohamed A, Mostafa S, Katta A, Aboul H. Short Term Evaluation of Warfarin Versus Rivaroxaban Regimens in the Treatment of Deep Venous Thrombosis. *Benha J Appl Sci.* 1 de enero de 2021;6(1):227-9.
 19. Houghton D, Lekah A, Macedo T, Hodge D, Saadiq R, Little Y, et al. Resolution of acute lower extremity deep vein thrombosis with rivaroxaban compared to warfarin. *J Thromb Thrombolysis.* 1 de febrero de 2020;49(2):199-205.
 20. Casanegra A, Houghton D, Peterson L, Cochuyt J, Hodge D, Vlazny D, et al. Treatment of upper extremity deep vein thrombosis with apixaban and rivaroxaban. *Am J Hematol.* 2020;95(7):817-23.
 21. Huang Y, Duan L, He W, Hong C, Guo Y, Wang X, et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban versus Warfarin for the Treatment of Acute Pulmonary Embolism: A Real-World Study. *Anal Cell Pathol.* 26 de junio de 2020;2020:e6813492.
 22. Costa O, Beyer J, Ashton V, Milentijevic D, Moore K, Bunz T, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban versus warfarin in obese patients with acute venous thromboembolism: analysis of electronic health record data. *J Thromb Thrombolysis.* 1 de febrero de 2021;51(2):349-58.
 23. Razak NBA, Jones G, Bhandari M, Berndt MC, Metharom P. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment. *Cancers.* 11 de octubre de 2018;10(10).
 24. Huang Y, Duan L, He W, Hong C, Guo Y, Wang X, et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban versus Warfarin for the Treatment of Acute Pulmonary Embolism: A Real-World Study. *Anal Cell Pathol.* 2020;2020.
 25. Nicholson M, Chan N, Bhagirath V, Ginsberg J. Prevention of Venous Thromboembolism in 2020 and Beyond. *J Clin Med.* 1 de agosto de 2020;9(8):1-27.
 26. Donnellan E, Khorana AA. Cancer and Venous Thromboembolic Disease: A Review. *The Oncologist.* 1 de febrero de 2017;22(2):199.
 27. Larsen TB, Skjøth F, Kjældgaard JN, Lip GYH, Nielsen PB, Søgaard M. Effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in patients with unprovoked venous thromboembolism: a propensity-matched nationwide cohort study. *Lancet Haematol.* 1 de mayo de 2017;4(5):e237-44.
 28. Duffett L. Deep Venous Thrombosis. *Ann Intern Med.* 20 de septiembre de 2022;175(9):ITC129-44.

29. Galanaud JP, Trujillo-Santos J, Bikdeli B, Bertoletti L, Di Micco P, Poéno G, et al. Clinical Presentation and Outcomes of Patients With Cancer-Associated Isolated Distal Deep Vein Thrombosis. *J Clin Oncol*. 10 de febrero de 2024;42(5):529-37.
30. Sartori M, Favaretto E, Cosmi B. Relevance of immobility as a risk factor for symptomatic proximal and isolated distal deep vein thrombosis in acutely ill medical inpatients. *Vasc Med*. 1 de octubre de 2021;26(5):542-8.
31. Wang T, Guo J, Long Y, Yin Y, Hou Z. Risk factors for preoperative deep venous thrombosis in hip fracture patients: a meta-analysis. *J Orthop Traumatol*. 7 de abril de 2022;23(1):19.
32. Navarrete S, Solar C, Tapia R, Pereira J, Fuentes E, Palomo I. Pathophysiology of deep vein thrombosis. *Clin Exp Med*. 1 de julio de 2023;23(3):645-54.
33. Pastori D, Cormaci VM, Marucci S, Franchino G, Del Sole F, Capozza A, et al. A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology. *Int J Mol Sci*. enero de 2023;24(4):3169.
34. Valeriani E, Di Nisio M, Porceddu E, Agostini F, Pola R, Spoto S, et al. Anticoagulant treatment for upper extremity deep vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 1 de marzo de 2022;20(3):661-70.
35. Papakonstantinou P, Tsioufis C, Konstantinidis D, Iliakis P, Leontsinis I, Tousoulis D. Anticoagulation in Deep Venous Thrombosis: Current Trends in the Era of Non-Vitamin K Antagonists Oral Anticoagulants. *Curr Pharm Des*. 1 de junio de 2020;26(23):2692-702.
36. Gao Y, Jin H. Rivaroxaban for treatment of livedoid vasculopathy: A systematic review. *Dermatol Ther*. 2021;34(5):e15051.
37. Leow J, Ang X, Chan E. Development and verification of a physiologically based pharmacokinetic model of dronedarone and its active metabolite N-desbutyldronedarone: Application to prospective simulation of complex drug–drug interaction with rivaroxaban. *Br J Clin Pharmacol*. 2023;89(6):1873-90.
38. Speed V, Green B, Roberts L, Woolcombe S, Bartoli J, Barsam S, et al. Fixed dose rivaroxaban can be used in extremes of bodyweight: A population pharmacokinetic analysis. *J Thromb Haemost*. 1 de septiembre de 2020;18(9):2296-307.
39. Asimwe I, Zhang E, Osanlou R, Jorgensen A, Pirmohamed M. Warfarin dosing

- algorithms: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(4):1717-29.
40. Wang T, Svensson L, Wen J, Vekstein A, Gerdisch M, Rao V, et al. Apixaban or Warfarin in Patients with an On-X Mechanical Aortic Valve. *NEJM Evid*. 27 de junio de 2023;2(7):EVIDoa2300067.
41. Hartmann S, Biliouris K, Lesko L, Nowak U, Trame M. Quantitative Systems Pharmacology Model-Based Predictions of Clinical Endpoints to Optimize Warfarin and Rivaroxaban Anti-Thrombosis Therapy. *Front Pharmacol* [Internet]. 14 de julio de 2020 [citado 3 de abril de 2024];11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2020.01041/full>
42. Ashton V, Kerolus S, Moore K. The Pharmacology, Efficacy, and Safety of Rivaroxaban in Renally Impaired Patient Populations. *J Clin Pharmacol*. 2021;61(8):1010-26.
43. McGhan W, Arnold R. Introduction to Pharmacoeconomics. En: *Pharmacoeconomics*. 2.a ed. CRC Press; 2020.
44. Rezapour A, Souresrafil A, Arabloo J. Economic Evaluation of New Oral Anticoagulants in Prevention of Venous Thrombosis Following Joint Replacement Surgery: A Systematic Review. *Clin Ther*. 1 de mayo de 2021;43(5):e139-56.
45. Khan F, Tritschler T, Kahn S, Rodger M. Venous thromboembolism. *The Lancet*. 3 de julio de 2021;398(10294):64-77.
46. Lutsey P, Zakai N. Epidemiology and prevention of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. abril de 2023;20(4):248-62.
47. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Fillion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. Vol. 110, *American Journal of Cardiology*. Excerpta Medica; 2012. p. 453-60.
48. Hernández R. Metodología de la Investigación Científica: Las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta. México: McGraw Hill; 2018.
49. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 15 de marzo de 2014;383(9921):955-62.
50. Chong I, Coral M, Pinela F. Principios éticos sustentados por la Declaración de

Helsinki en un Proyecto Integrador de Saberes sobre vacunación inmunidad al virus de hepatitis B en estudiantes y personal universitario del área de la salud. *Dominio Las Cienc.* 2020;6(Extra 4):186-202.

51. Colegio Médico del Perú. Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú [Internet]. Perú: Colegio Médico del Perú; 2023. Disponible en: <https://www.cmp.org.pe/wp-content/uploads/2023/02/Actualizacion-Codigo-de-etica-ultima-revision-por-el-comite-de-doctrina01feb.pdf>

12. ANEXOS

ANEXO 01: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. Datos demográficos:
 - a) Edad: _____ años
 - b) Sexo: _____ (Masculino / Femenino)
 - c) Tipo de cáncer: _____
 - d) Etapa del cáncer: _____

2. Tratamiento asignado:
 - a) Grupo de Warfarina _____
 - b) Grupo de Rivaroxabán _____

3. Historia clínica:
 - a) Antecedentes de TVP previa: _____ (Sí / No)
 - b) Comorbilidades asociadas: _____ (especificar)
 - c) Medicamentos concomitantes: _____ (especificar)
 - d) Tiempo desde el diagnóstico de cáncer: _____ meses/años

4. Evaluación de la trombosis venosa profunda:
 - a) Resultados de ecografía Doppler inicial:
 - Localización del trombo: _____
 - Extensión del trombo: _____
 - b) Resultados de ecografía Doppler de seguimiento:
 - Evaluación de la resolución del trombo: _____ (Sí / No)
 - Tamaño del trombo: _____
 - Presencia de nuevos trombos: _____ (Sí / No)

5. Resultados clínicos:
 - a) Resolución > 50% de la TVP: _____ (Sí / No)
 - b) Recurrencia de TVP: _____ (Sí / No)
 - c) Mejora de los síntomas: _____ (Sí / No)