

Dirección, Fuentes científicas3

Informes destacados

Reseñas

- 1 - **Evolución Natural de la Fibrilación Auricular de Aparición Reciente luego de la Cirugía no Cardíaca**
Hyun J, Cho M, Kim Y y colaboradores
Journal of the American Heart Association. 2021 Abr;10(7):e0185484
- 2 - **Factores de Riesgo Asociados con Riesgo Cardiovascular Extremadamente Alto de Mortalidad a Mediano y Largo Plazo luego de un Infarto de Miocardio: Análisis del Registro del Hyperlipidaemia Therapy in tERtiary Cardiological cEnTer (TERCET)**
Dyrbuš K, Gašior M, Banach M y colaboradores
Atherosclerosis. 2021 Sep;333:16-235

Originales

- 3 - **Riesgo de Tromboembolismo Venoso en Pacientes Hospitalizados con Enfermedad por Coronavirus 2019**
Weinberg I, Fernández-Capitán C, Monreal M y colaboradores
Thrombosis Update. 2021;2(100029):1-57
- 4 - **Edoxabán en Mitad de Dosis o en Dosis Total en Pacientes con Fibrilación Auricular**
Steffel J, Ruff C, Giugliano R y colaboradores
Journal of the American College of Cardiology. 2021 Mar;77(9):1197-12078
- 5 - **Eventos Arteriales, Tromboembolismo Venoso, Trombocitopenia y Sangrado después de la Aplicación de la Vacuna ChAdOx1-S**
Pottegård A, Lund L, Hviid A y colaboradores
BMJ. 2021 My;373(1114):1-109
- 6 - **Edoxabán o Warfarina: Evaluación de la Calidad de Vida en el Síndrome Pos-Embolismo Pulmonar**
Bavalia R, Bistervels I, Middeldorp S y colaboradores
Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis 5(5):1-11, Jul 202110

Contacto directo 12

Autoevaluaciones de la lectura, Respuestas correctas 13-14





Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)

Rafael Bernal Castro
Presidente

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)
Rosa María Hermitte
Directora

Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Allevato,
Sebastián A. Alvano, Pablo
Bazerque, Daniela Bordalejo,
Oscar Bruno, Carlos Camilo
Castrillón, Juan C. Chachques,
Luis A. Colombato (h), Sixto R.
Costamagna, Carlos Crespo, Carlos
Damin, Jorge Daruich, Eduardo
de la Puente, Raúl A. De Los
Santos, Blanca Díez, Ricardo Drut,
Roberto Elizalde, Miguel Falasco
(h), Germán Falke, Fernando R.
Filippini Prieto, Pedro Forcada, Juan
Gagliardi, María E. Gómez del Río,
Alcides Greca, Vicente Gutiérrez
Maxwell, Alfredo Hirschon Prado,
Roberto Iérmoli, Miguel A. Largaía,
Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio
Lorusso, Javier Lottersberger,
Olindo Martino†, Jorge Máspero,
Marcelo Melero, José M. Méndez
Ribas, José Milei, Oscar Morelli,
Amelia Musacchio de Zan, Angel
Nadales, Carlos Nery Costa, Beatriz
Oliveri, Tomás Orduna, Domingo
Palmero, Rodolfo S. Pasqualini,
Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz,
Daniel L. Piskorz, Eduardo Pro,
Guillermo Roccatagliata, Gonzalo
Rubio, Graciela B. Salis, Oscar D.
Salomón, Ariel Sánchez, Graciela
Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A.
Terragno, Roberto Tozzini,
Marcelo Trivi, José Vázquez,
Juan C. Vergottini, Eduardo Vega,
Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes,
Ezio Zuffardi.

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Representante comercial,
Investigación+Documentación S.A.:
Arias 2624 (C1429DXT)
Ciudad de Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4702 1011
www.siic.salud.com

México, representante comercial:

**Grupo Percano de Editoras
Asociadas**
S.A de CV, Ciudad de México
grupo@percano.mx

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual
en trámite. Hecho el depósito que establece
la ley N° 11723. Los textos que en esta
publicación se editan expresan la opinión
de sus firmantes o de los autores que
redactaron los artículos originales. El editor
y el patrocinador no son responsables por
la exactitud, precisión y vigencia científica
de la información, opiniones y conclusiones
expresadas en su contenido. Trabajos
Distinguidos/Trabalhos Destacados y Temas
Maestros son marcas y procedimientos
internacionalmente registrados por la
Sociedad Iberoamericana de Información
Científica. Prohibida la reproducción total
o parcial por cualquier medio sin previa
autorización por escrito de la Sociedad
Iberoamericana de Información Científica (SIIC).



Información adicional en
www.siic.salud.com

Colección

Temas Maestros

Serie

Tromboembolismo y Anticoagulación

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Volumen 3, Número 2,
Julio 2021

Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Comité de Redacción Científica

Ignacio Agudelo	Diego Costa	Néstor López	Gabriela Rocas
Ana Clara Bernal	Carina Elizalde	Daniel Martínez Rubio	Daniela Roisman
Agustín Álvarez Dengra	Iván Fernández Bessone	Marcela Moris	María del Pilar Villa Clavijo
Ricardo Cárdenas	Julieta Finkelstein	Alejo Pérez de la Hoz	Ezequiel Zaidel
Ignacio Ciccarelli	Matías Kunst Michemberg	Graciela Rey	César Zoni

Selección y Supervisión Científica

Daniela Bordalejo	Oscar Levalle	Domingo Palmero	Graciela Scagliotti
Raúl Costamagna	Néstor López	Daniel L. Piskorz	Edgardo Schapachnik
Roberto Elizalde	José Luis Mansur	Graciela Rey	Marcelo Trivi
Pedro Forcada	Nicolás Masquelet	Guillermo Roccatagliata	José Vázquez
Nery Fures	Amelia Musacchio de Zan	Graciela B. Salis	María del Pilar Villa Clavijo
Juan Gagliardi	Tomás Orduna	Ariel Sánchez	Andrés Zubrzycki

Colección Temas Maestros, serie Tromboembolismo y Anticoagulación

Fuentes científicas consultadas

ACC Current Journal Review
Acta Cardiológica Sinica
American Heart Association (AHA)
American Heart Journal
American Journal of Cardiology
American Journal of Cardiovascular Drugs
American Journal of Hypertension
American Journal of Medicine
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine
American Journal of the Medical Sciences
American Society of Nuclear Cardiology Annals of Internal
Medicine
Annals of Pharmacotherapy
Annals of Surgery
Annals of Thoracic Surgery
Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux
Archives of Internal Medicine
Archives of Medical Research
Archivos de Cardiología de México
Arquivos Brasileiros de Cardiologia
Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia
Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology
Atherosclerosis
BMC Cardiovascular Disorders
British Heart Journal
British Journal of Clinical Pharmacology
British Journal of Hospital Medicine
British Medical Journal (BMJ)
Canadian Journal of Cardiology
Canadian Journal of Physiology and Pharmacology
Canadian Medical Association
Journal
Cardiology in Review
Cardiovascular Drug Reviews
Chest
Circulation
Circulation Research
Clinical Cardiology
Clinical Drug Investigation
Coronary Artery Disease
Critical Care Medicine
Current Journal Review
Current Opinion in Cardiology
Diabetes Research and Clinical Practice
Drugs
European Heart Journal
European Journal of Cardio-Thoracic Surgery
European Journal of Heart Failure
European Journal of Vascular and Endovascular Surgery
Gaceta Médica de México
Heart
Heart and Lung
Hypertension
Hypertension Research
Indian Heart Journal
Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery
International Journal of Cardiology
International Journal of Clinical Practice
Italian Heart Journal
Japanese Heart Journal
Jornal Vascular Brasileiro
Journal of Cardiac Surgery
Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance
Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics
Journal of Clinical Hypertension
Journal of Clinical Investigation
Journal of Endovascular Therapy
Journal of Human Hypertension
Journal of Hypertension
Journal of Internal Medicine
Journal of Invasive Cardiology
Journal of Nuclear Cardiology
Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery
Journal of Vascular Surgery
Journal of the American College of Cardiology (JACC)
JAMA
Journal of the American Society of Echocardiography
Journal of the Hong Kong College of Cardiology
Journal of the Royal Society of Medicine Lipids
Mayo Clinical Proceedings
Medicina (Buenos Aires)
Mediterranean Journal of Pacing and Electrophysiology
New England Journal of Medicine (NEJM)
Polish Heart Journal
Postgraduate Medical Journal
Progress in Cardiovascular Diseases
QJM: An International Journal of Medicine
Revista Argentina de Cardiología (SAC)
Revista Chilena de Cardiología
Revista de la Fed. Arg. de Cardiología (FAC)
Revista Española de Cardiología
Revista Médica del Instituto Mexicano de Seguridad Social
Revista Mexicana de Angiología
Revista Mexicana de Cardiología
Revista Mexicana de Enfermería Cardiológica
Salud(i)Ciencia
Stroke
The Lancet
Thorax
Thrombosis Journal
Thrombosis Research
Tohoku Journal of Experimental Medicine
Trabajos Distinguidos Cirugía
Trabajos Distinguidos Clínica Médica
Trabajos Distinguidos Factores de Riesgo
Trabajos Distinguidos Pediatría

Reseñas y originales de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos de forma amplia en aproximadamente dos páginas de extensión.

Los textos se redactan en español sobre la base de las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

Reseñas

1 - Evolución Natural de la Fibrilación Auricular de Aparición Reciente luego de la Cirugía no Cardíaca

Hyun J, Cho M, Kim Y y colaboradores

University of Ulsan College of Medicine, Seúl, Corea del Sur

[*Natural Course of New-Onset Postoperative Atrial Fibrillation after Noncardiac Surgery*]

Journal of the American Heart Association. 2021

Abr;10(7):e018548

Un porcentaje considerable de pacientes sometidos a cirugía no cardíaca presenta fibrilación auricular en el posoperatorio de cirugías no cardíacas, y una proporción sustancial tiene recurrencias a largo plazo asociadas con evolución clínica desfavorable (tromboembolismo y hemorragia intensa).

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en la práctica diaria. Durante el posoperatorio, los pacientes son particularmente susceptibles a presentar FA como consecuencia de la inflamación, el estrés oxidativo y la activación simpática. La FA que se produce en el posoperatorio (FAPO) en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, en general, se considera un fenómeno transitorio, pero se asocia con costos elevados, prolongación de la internación y aumento del riesgo de discapacidad. En estudios recientes se sugirió que la FAPO se acompaña de mayor riesgo de evento vascular cerebral (EVC), no solo en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, sino también en el contexto de la intervención no cardíaca. Sin embargo, todavía no se conoce la evolución natural de la FAPO después de las cirugías no cardíacas y sus consecuencias a largo plazo sobre el riesgo de EVC isquémico. Tampoco se han establecido los efectos de la anticoagulación estándar después del alta.

El objetivo del presente estudio fue conocer la evolución natural y las consecuencias clínicas de la FAPO en pacientes sometidos a cirugías no cardíacas y las consecuencias de la anticoagulación estándar a largo plazo sobre el riesgo de tromboembolismo en esta población.

Pacientes y métodos

Se incluyeron pacientes de más de 18 años en quienes se realizaron cirugías no cardíacas con anestesia local o general en el *Asan Medical Center* (Corea del Sur), entre enero de 2006 y enero de 2016. Los

datos se obtuvieron del *Asan Biomedical Research Environment System*. Se recogieron los datos basales y durante la internación índice por la cirugía; se obtuvieron electrocardiogramas estándares de 12 derivaciones; 2 de los autores adjudicaron los datos electrocardiográficos. Los resultados de la ecocardiografía se obtuvieron y clasificaron según las recomendaciones vigentes de la *American Society of Echocardiography* y de la *European Association of Cardiovascular Imaging*. Se tuvieron en cuenta el agrandamiento de la aurícula izquierda, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y el diámetro de fin de diástole del ventrículo izquierdo. El agrandamiento de la aurícula izquierda se estableció en presencia de 43 mm o más en las mujeres y de 47 mm o más en los hombres.

El criterio principal de valoración fue el EVC isquémico o el embolismo sistémico después de la FAPO; la mortalidad por cualquier causa, la recurrencia de la FA y los eventos de hemorragia, clasificados con los criterios del *Bleeding Academic Research Consortium*, fueron variables secundarias de valoración.

Resultados

Se evaluaron 322 688 pacientes sometidos a cirugía no cardíaca; 315 sujetos, de 66.4 años en promedio, presentaron FAPO y tuvieron ritmo regular después del alta. Se comprobaron recurrencias de la FA en 53 pacientes (16.8%) en el transcurso de los 2 años de seguimiento luego del alta. La hipertensión arterial (*hazard ratio* [HR]: 2.12; $p = 0.02$) y el agrandamiento moderado a grave de la aurícula izquierda (HR: 2.33; $p = 0.007$) fueron factores asociados de manera independiente con la recurrencia de la FA.

Los pacientes con FA recurrente tuvieron mayor riesgo de tromboembolismo (11.2% en comparación con 0.8%; $p < 0.001$) y de hemorragia intensa (26.9% respecto de 4.1%; $p < 0.001$), en comparación con los pacientes sin recurrencia de la FA. Los pacientes con FA recurrente y sin anticoagulación tuvieron riesgo particularmente elevado de tromboembolismo ($p < 0.001$). En general, la anticoagulación no se asoció de manera significativa con embolismo sistémico (1.4% en comparación con 2.5%; $p = 0.95$).

Conclusión

Un porcentaje considerable de pacientes sometidos a cirugía no cardíaca presenta FAPO y una proporción sustancial tiene recurrencias a largo plazo asociadas con evolución clínica desfavorable, como embolismo sistémico y hemorragias intensas.



Información adicional en www.siic.salud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

La terapia anticoagulante no se asoció significativamente con eventos clínicos adversos en la totalidad de la población, ni en los pacientes con FA recurrente.

Sin embargo, el alto riesgo de hemorragia relacionado con la anticoagulación obliga a considerar con precaución los riesgos y los beneficios de la anticoagulación de rutina en los pacientes con FA después de la cirugía no cardíaca.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/166614

2 - Factores de Riesgo Asociados con Riesgo Cardiovascular Extremadamente Alto de Mortalidad a Mediano y Largo Plazo luego de un Infarto de Miocardio: Análisis del Registro del *Hyperlipidaemia Therapy in tERtiary Cardiological cEnTer* (TERCET)

Dyrbus K, Gąsior M, Banach M y colaboradores

Medical University of Silesia in Katowice; Medical University of Silesia in Katowice, Zabrze; Medical University of Lodz, Lodz, Polonia

[Risk-factors Associated with Extremely High Cardiovascular Risk of Mid- and Long-term Mortality following Myocardial Infarction: Analysis of the Hyperlipidaemia Therapy in tERtiary Cardiological cEnTer (TERCET) Registry]

Atherosclerosis. 2021 Sep;333:16-23

Los pacientes con infarto de miocardio y riesgo extremadamente alto de mortalidad a mediano y largo plazo podrían ser los más beneficiados con los tratamientos intensivos en la prevención secundaria.

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la primera causa de muerte en todo el mundo y representa el 35% de los fallecimientos de mujeres y hombres menores de 75 años en Europa. A pesar de los esfuerzos para reducir la carga de esta enfermedad, la prevalencia de sus factores de riesgo continúa en aumento. Algunas normas clínicas recomiendan la clasificación de pacientes en riesgo bajo, moderado, alto y muy alto de fallecimiento o de presentar un evento cardiovascular en un seguimiento a 10 años. Los pacientes con antecedentes de ECV, arteriopatía periférica y antecedente de evento vascular cerebral, clasificados como de alto riesgo, es una población heterogénea que requiere atención individualizada. En estos casos, deben brindarse tratamientos combinados para reducir el riesgo lo antes posible. Según la *American Association of Clinical Endocrinologists* y el *American College of Endocrinology* existe una clasificación más de "riesgo extremo", con aterosclerosis progresiva a pesar de lograr valores de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) menores de 70 mg/dl o con enfermedad cardiovascular asociada con diabetes, enfermedad renal crónica en estadios 3 o 4, o hipercolesterolemia familiar, entre otras. En estos casos, la recomendación consiste en iniciar un tratamiento más intensivo que la disminución de los lípidos. Actualmente, los pacientes que tuvieron un infarto agudo de miocardio (IAM), por defecto

no están incluidos en el grupo de riesgo extremo, aunque presentan peores resultados respecto de otras afecciones cardiovasculares.

El objetivo del presente estudio fue identificar pacientes, luego de un IAM, con mayor riesgo de fallecer en un período de seguimiento de 3 años.

Métodos

Los datos de este estudio provienen de un registro realizado en atención terciaria en hiperlipidemia en un centro cardiológico, que incluyen los datos de pacientes con enfermedad isquémica, internados en centros de especialidad, desde 2006 hasta el momento del estudio.

La población fue primordialmente caucásica, con riesgo cardiovascular muy alto. El objetivo del registro fue evaluar el riesgo de eventos clínicos adversos (fallecimiento o eventos cardiovasculares) y la eficacia del tratamiento, con la definición de un objetivo de LDLc menor de 70 mg/dl durante los 12 meses de seguimiento). Se determinó el perfil lipídico (colesterol total, LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad [HDLc] y triglicéridos).

Resultados

Fueron incluidos en el registro 19 582 pacientes; 4295 (21.9%, con un promedio de edad de 64.4 ± 11.4 años; el 32%, mujeres) fueron internados por IAM (2327 con IAM con elevación del segmento ST [IAMST], 1968 sin esta [IAMsST]). El 11.9% de la población, con una edad promedio de 62.7 ± 11.6 años, presentó IAMST. El 10% de la población, con una edad promedio de 66.2 ± 11.2 años, tuvo IAMsST.

Para establecer los factores potencialmente asociados con riesgo extremo de fallecimiento a los 12 a 36 meses luego del evento índice, fueron incluidos todos los pacientes con IAMST y con IAMsST. Un total de 4295 pacientes conformó este grupo (54.2% con IAMST y 45.9% con IAMsST). En pacientes con IAM, la aparición de enfermedad arterial periférica, hipertensión, diabetes, hiperlipidemia, fibrilación auricular y enfermedad pulmonar obstructiva crónica fue significativamente menor que en el otro grupo.

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue significativamente menor (42.7% ± 10.2%) en pacientes con IAM respecto de aquellos con síndrome coronario crónico (SCC; 46.5% ± 11.5%). El porcentaje de pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 35% fue del 22.6% en pacientes con IAM, frente al 17.9% en pacientes con SCC.

Los pacientes con IAM tuvieron un pronóstico significativamente más adverso que aquellos con SCC. La frecuencia de mortalidad por cualquier causa, la recurrencia del infarto o la necesidad de repetir el procedimiento de revascularización fue 3 veces más frecuente, mientras que el evento vascular cerebral se produjo 2 veces más.

La mortalidad por cualquier causa en el IAM fue del 12.1%, 16.1% y 19.6% en el seguimiento a 12, 24 y 36 meses, respectivamente. Los factores asociados con mayor mortalidad a los 12 meses luego del IAM, en orden descendente, fueron la fracción de eyección del

ventrículo izquierdo menor del 35%, la edad mayor de 75 años, la enfermedad coronaria en múltiples vasos, la fibrilación auricular, la diabetes mellitus y el aumento del LDLc o los niveles de creatinina. A los 24 meses, los mismos factores se mantuvieron asociados de manera significativa con la mortalidad, pero se agregó la reducción de los niveles de hemoglobina al inicio del estudio como predictor independiente de mortalidad por todas las causas. A los 36 meses, la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica fue el factor de riesgo independiente para la mortalidad por todas las causas.

El único factor independiente que mejoró la supervivencia en un 40% en todos los períodos de seguimiento, fue la intervención coronaria percutánea realizada en la fase aguda del infarto.

La mortalidad a un año en los pacientes con IAM fue del 12.1%. El mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa se observó en el grupo con enfermedad cardiovascular previa asociada con diabetes, insuficiencia renal crónica en estadio 3 o 4 o hipercolesterolemia heterocigota familiar, y en pacientes con enfermedad aterosclerótica progresiva, a pesar de tener valores de LDLc menores de 70 mg/dl.

Discusión

En el presente estudio realizado en un único centro, que incluyó cerca de 20 000 participantes con diversas manifestaciones de enfermedad coronaria, se observó que la mortalidad a mediano y largo plazo fue significativamente mayor en pacientes que tuvieron un IAM respecto de aquellos que presentaron un SCC. Los factores de riesgo asociados con mayor mortalidad a los 36 meses luego de un IAM fueron la fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 35%, la edad mayor de 75 años, la enfermedad coronaria en múltiples vasos, la fibrilación auricular, la diabetes mellitus, el aumento de los niveles de LDLc o de creatinina y la disminución en los valores de hemoglobina. Estos pacientes y estos factores confirman la población con mayor riesgo de fallecimiento y que deben considerarse de riesgo extremo.

Según los investigadores, la identificación de pacientes con mayor riesgo favorecerá la selección más apropiada para un tratamiento farmacológico más intensivo. En los últimos años, la información indica que el tratamiento con dos grupos de fármacos que actúan en distintas vías patológicas de la ECV reducen el riesgo.

Dos estudios aleatorizados recientes que evaluaron los inhibidores de PCSK9 demostraron que, en un grupo determinado, el tratamiento con estos fármacos reduce el riesgo absoluto de muerte por enfermedad coronaria, infarto no letal, evento vascular cerebral letal o no letal, entre otros, del 2% en la población general, con un número necesario de pacientes a tratar (NNT) de 49.

Un análisis de subgrupos tratados con evolocumab y alirocumab demostró que en pacientes con enfermedad coronaria de múltiples vasos, enfermedad arterial periférica, intolerancia a las estatinas y antecedentes de infarto, el tratamiento con inhibidores de PCSK9 tuvo mayor eficacia, con un NNT de 30.

Se ha demostrado que la reducción en el LDLc se asocia con la reducción del riesgo de ECV. Un metanálisis reciente sostuvo la reducción del LDLc, aun en pacientes con niveles muy bajos, y demostró que la asociación entre los niveles de LDLc y el riesgo cardiovascular se mantiene lineal y con similar magnitud, además de los valores menores de 70 mg/dl.

Otros estudios indicaron que los pacientes con diabetes que presentan IAM y aterosclerosis coronaria avanzada tienen resultados adversos a corto y largo plazo respecto de la población no diabética con IAM. Otro estudio indicó que en pacientes con IAMsT como en aquellos con IAMST, el riesgo de fallecimiento a corto y mediano plazo es significativamente mayor en presencia de diabetes.

Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2) reducen el riesgo cardiovascular en pacientes con riesgo alto o muy alto, con diabetes o sin ella. Actualmente, hay estudios en curso que evalúan la eficacia y algunos resultados publicados que sugieren que estos inhibidores mejoran de manera significativa los resultados luego del IAM.

El riesgo cardiovascular muy alto es el resultado de la actividad en las vías ateroscleróticas y no ateroscleróticas, por ejemplo, en la fibrilación auricular. Por este motivo, estos pacientes podrían obtener beneficios en la prevención secundaria de los eventos isquémicos recurrentes.

Algunas de las limitaciones de este estudio fueron la evaluación retrospectiva de un registro prospectivo, por lo cual no se demostraron relaciones causales, con el consecuente efecto residual de confusión.

Conclusión

Los pacientes con antecedentes de IAM presentan mayor riesgo de fallecimiento y, además, aquellos con riesgo extremo, podrían ser los más beneficiados de los tratamientos intensivos en la prevención secundaria.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/168436



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Originales destacados

3 - Riesgo de Tromboembolismo Venoso en Pacientes Hospitalizados con Enfermedad por Coronavirus 2019

Weinberg I, Fernández-Capitán C, Monreal M y colaboradores

Thrombosis Update. 2021;2(100029):1-5

Los pacientes hospitalizados con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés) tienen mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV). Las tasas de incidencia de TEV asociado con COVID-19 varían de forma considerable. Las guías recientes sobre la detección y el tratamiento de la coagulopatía en la COVID-19 recomiendan el uso de pruebas objetivas para diagnosticar el TEV basándose únicamente en el índice clínico de presunción. Los niveles elevados de dímero D parecen estar vinculados con el riesgo de TEV asociado con la COVID-19. Por lo tanto, se ha propuesto realizar pruebas de detección de TEV en sujetos hospitalizados con COVID-19 que presenten niveles de dímero D elevados.

Los autores del presente estudio utilizaron datos de pacientes hospitalizados con COVID-19 que se sometieron a pruebas de diagnóstico para TEV (ya sea trombosis venosa profunda [TVP] o embolia pulmonar [EP]) debido a niveles elevados de dímero D, con el objetivo de identificar aquellos con mayor riesgo de TEV.

Se analizaron de forma retrospectiva los datos de un registro observacional internacional, multicéntrico y continuo de pacientes consecutivos con TEV agudo confirmado de forma objetiva, que recopiló información sobre pacientes hospitalizados con COVID-19 –confirmada por laboratorio– y niveles elevados de dímero D, en 12 hospitales ubicados en 4 países (España, Italia, Estados Unidos y Alemania) entre el 25 de marzo y el 5 de julio de 2020. Todos los pacientes con niveles elevados de dímero D se investigaron sistemáticamente durante el período de estudio para el diagnóstico de TEV, independientemente de la presencia o ausencia de criterios de presunción de TEV. El intervalo de tiempo entre la obtención de muestras de sangre para medir los niveles de dímero D y la prueba de TEV (TVP o EP) tenía que ser < 3 días. El criterio principal de valoración fue el TEV confirmado de forma objetiva (EP, TVP o ambos). Se recopiló información demográfica y clínica, así como referida al lugar de hospitalización (sala médica o unidad de cuidados intensivos [UCI]), las pruebas de laboratorio el día del cribado (recuento de plaquetas, tiempo de protrombina, dímero D, fibrinógeno, ferritina, creatinina), el uso de profilaxis de TEV (fármacos, dosis, duración) y la presencia o ausencia de TEV en pruebas objetivas. Los niveles de dímero D se compararon de acuerdo con la práctica de cada hospital. Los umbrales para definir el dímero D elevado fueron establecidos por el Departamento de Química Clínica en cada sitio

participante. Se solicitó a los centros participantes que informaran las diferentes unidades y valores umbrales normales utilizados en los ensayos de dímero D. Los niveles de dímero D en los diferentes centros se compararon de acuerdo con la cantidad de veces que excedieron el límite superior de normalidad en cada centro. Se comparó la demografía, las pruebas de laboratorio, la profilaxis farmacológica de TEV y la mortalidad a los 30 días entre pacientes hospitalizados en la sala médica y pacientes de la UCI. El riesgo de presentar TEV se evaluó con el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Además, se calculó la asociación entre los niveles de dímero D (expresados como múltiplos del rango normal superior) y el diagnóstico de TEV (TVP o EP).

Se incluyeron 1306 pacientes hospitalizados con COVID-19 y niveles elevados de dímero D que se sometieron a pruebas de TEV. En total, 171 de 714 (24%) sometidos a tomografía computarizada de tórax o gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión tenían EP confirmada, y 161 de 810 (20%) sometidos a ecografía venosa de miembros inferiores tenían TVP confirmada. Las tasas de EP y TVP variaron en gran medida entre los centros participantes (del 1.3% al 87%), al igual que la proporción de pacientes con niveles de dímero D por encima de 10 veces el límite superior de normalidad. En general, las tasas más altas de TEV se encontraron en centros en los que una mayor proporción de pacientes tenían niveles de dímero D por encima de 10 veces el límite superior normal, y viceversa. La mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico de COVID-19 hasta la prueba de TEV fue de 16 días en los pacientes que dieron positivo para TEV y de 11 días en los que dieron negativo. La mediana de tiempo transcurrido desde la admisión hospitalaria hasta la prueba de TEV fue de 14 días en pacientes con TEV y de 10 días en aquellos sin TEV. La mediana de tiempo desde la medición del dímero D y la prueba de TEV fue de 2 días. La mayoría de los pacientes (62%) eran varones, la media de edad fue de 62 años, el 45% se encontraba en UCI y el 39%, con ventilación mecánica. En total, 681 pacientes (52%) recibieron profilaxis de TEV con dosis estándar, 241 (18%) con dosis intermedias y 100 (7.7%) con dosis terapéuticas de anticoagulantes.

No hubo diferencias en las características clínicas (sexo, edad, peso corporal) de los pacientes con TEV y sin TEV, pero los pacientes con TEV tenían más probabilidades de estar en la UCI que en la sala médica, y más probabilidades de recibir ventilación mecánica. No hubo diferencias significativas en los promedios de los niveles de recuento de plaquetas, tiempo de protrombina, fibrinógeno, ferritina o depuración de creatinina entre pacientes con TEV y sin TEV, pero los individuos con TEV tenían más probabilidades de tener niveles de dímero D por encima de 10, o incluso 20, veces el nivel normal superior que aquellos sin TEV. La

proporción de pacientes con TVP, EP o TEV confirmada (tanto TVP como EP) aumentó de forma progresiva a medida que aumentaban los niveles de dímero D. Los sujetos que recibieron dosis estándar de profilaxis de TEV tuvieron tasas similares de EP (*odds ratio* [OR]: 0.87; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.56 a 1.37) o TVP (OR: 0.94; IC 95%: 0.55 a 1.66) que los que recibieron dosis intermedias, pero tenían tasas más bajas de EP (OR: 0.32; IC 95%: 0.19 a 0.55) o TVP (OR: 0.28; IC 95%: 0.15 a 0.51) que los que recibieron dosis terapéuticas de anticoagulantes.

La tasa de mortalidad a los 30 días en pacientes con TEV fue significativamente mayor que aquellos sin TEV (OR: 1.63; IC 95%: 1.10 a 2.43). Sin embargo, cuando se analizó por separado, la tasa de mortalidad no fue significativamente mayor en pacientes con EP que en aquellos sin EP (OR: 1.46; IC 95%: 0.87 a 2.42), o en individuos con TVP que en aquellos sin TVP (OR: 1.64; IC 95%: 0.99 a 2.67). Se observó que los pacientes con niveles de dímero D por encima de 20 veces el límite normal superior tenían mayor riesgo de TEV (OR: 3.24; IC 95%: 2.18 a 4.83), al igual que aquellos con un recuento de plaquetas < 100 000/ μ l (OR: 4.17; IC 95%: 1.72 a 10.0). Los sujetos con niveles de dímero D por encima de 10 veces el límite normal superior no demostraron un riesgo significativamente mayor de TEV (OR: 1.45; IC 95%: 0.97 a 2.18); asimismo, la sensibilidad de los niveles de dímero D para detectar TEV disminuyó progresivamente a medida que aumentaba el valor umbral y aumentaba la especificidad. El umbral asociado con el mejor valor de área bajo la curva fue 10 veces mayor que el límite normal superior (estadístico C: 0.67; IC 95%: 0.63 a 0.70).

Los resultados del presente estudio indican que, entre pacientes hospitalizados con COVID-19, aquellos que presentan niveles de dímero D por encima de 20 veces el límite normal superior tienen mayor riesgo (más de 3 veces mayor) de TEV. Además, se observó que la trombocitopenia predice de forma independiente el riesgo de TEV, pero menos del 5% de los pacientes incluidos en el presente estudio tenían un recuento de plaquetas < 100 000/ μ l. El 17% de los participantes tenían niveles de dímero D por encima de 20 veces el límite normal superior. La tasa de TEV de estos sujetos fue elevada, el 47% tenía EP y el 42% tenía TVP. Los autores del presente estudio recomiendan prescribir dosis de anticoagulantes más altas que las recomendadas para la profilaxis de TEV en sujetos hospitalizados con COVID-19 que presenten niveles de dímero D por encima de 20 veces el rango normal superior. La marcada variabilidad en las tasa de incidencia de TEV entre los diferentes centros participantes puede estar vinculada con diferencias en la intensidad del aumento de los niveles de dímero D, el ingreso en la UCI o en las salas médicas y en la proporción de pacientes que reciben dosis estándar, intermedias o terapéuticas de profilaxis de TEV.

Los resultados del presente estudio indican que los pacientes hospitalizados con COVID-19 y niveles de dímero D por encima de 20 veces el límite superior normal tienen un riesgo 3 veces mayor de presentar

TEV que aquellos con niveles de dímero D menos elevados. Estos hallazgos pueden servir para identificar qué pacientes hospitalizados con COVID-19 podrían beneficiarse con el uso de dosis intermedias o terapéuticas de anticoagulantes para la profilaxis del TEV.

 Información adicional en www.sicssalud.com/dato/resiic.php/168447

4 - Edoxabán en Mitad de Dosis o en Dosis Total en Pacientes con Fibrilación Auricular

Steffel J, Ruff C, Giugliano R y colaboradores

Journal of the American College of Cardiology. 2021 Mar;77(9):1197-1207

Los anticoagulantes orales directos (ACOD) representan el tratamiento de elección para la prevención del evento vascular cerebral (EVC) en pacientes con fibrilación auricular (FA), sobre la base de los resultados de 4 estudios clínicos aleatorizados esenciales de fase III. Si bien en estos trabajos el tratamiento con ACOD se asoció con eficacia similar (o superior) en términos de la prevención del EVC, el riesgo de hemorragia grave, incluido sangrado intracraneal y sangrado fatal, fue más bajo en comparación con el uso de warfarina. En consecuencia, las guías vigentes recomiendan el uso de ACOD, en vez de warfarina, para la prevención del EVC, en la mayoría de los pacientes con FA. Sin embargo, el riesgo inherente de sangrado, aunque menos frecuente con los ACOD respecto de los antagonistas de la vitamina K, podría afectar la morbilidad y la mortalidad de estos enfermos.

El temor al sangrado ha motivado un uso considerable de todos los ACOD en dosis más bajas que las indicadas, incluso sin evidencia científica que lo respalde. De hecho, no se dispone de ningún estudio clínico con apixabán o rivaroxabán en dosis reducida, en pacientes que no reúnan los criterios específicos para este esquema de administración.

En cambio, en el *Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy* (RE-LY), se comparó el tratamiento con warfarina, respecto de la terapia con dos dosis de dabigatrán (150 mg dos veces por día y 110 mg dos veces por día, es decir con reducción del 27% de la dosis). Si bien el tratamiento con dosis altas fue más eficaz que la warfarina para la reducción del riesgo de EVC y de embolismo sistémico (ES), para un mismo riesgo de eventos de sangrado grave, el uso de dabigatrán en dosis de 110 mg dos veces por día fue similar en eficacia a la warfarina, pero con índice más bajo de sangrado grave.

En el estudio doble ciego, de fase III, *Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction 48* (ENGAGE AF-TIMI 48), los esquemas de tratamiento con dosis alta y dosis baja (50% de la dosis) de edoxabán no resultaron inferiores en eficacia

a la warfarina para la prevención del EVC y el ES en pacientes con FA. Si bien los dos esquemas se asociaron con reducción del riesgo de sangrado grave y de mortalidad por causas cardiovasculares, el tratamiento con dosis baja se acompañó de riesgo 41% más alto de EVC isquémico, en comparación con la terapia con warfarina. Los resultados motivaron la aprobación del uso de edoxabán en dosis altas, no así en dosis bajas, para la prevención del EVC, en enfermos con FA.

En el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 se aplicaron 3 mediciones predefinidas de evolución clínica neta (ECN), mediante la combinación de los criterios más relevantes de eficacia y seguridad. La ECN podría ser una mejor medición para las nuevas estrategias de tratamiento al considerar todas las variables clínicamente relevantes, y no solo los eventos de isquemia o de hemorragia por separado. El objetivo del presente estudio fue comparar los efectos de la terapia con dosis baja (30 mg una vez por día o 15 mg diarios en pacientes seleccionados) y dosis alta de edoxabán (60 mg una vez por día, con reducción a 30 mg diarios en pacientes seleccionados) en términos de la ECN primaria, secundaria y terciaria.

La variable predefinida de ECN primaria (EVC/ES, sangrado grave, muerte) fue menos frecuente en los enfermos que recibieron dosis baja de edoxabán, en comparación con los enfermos tratados con dosis altas (7.26% respecto de 8.01%; *hazard ratio* [HR]: 0.90; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.84 a 0.98; $p = 0.014$).

Para la ECN secundaria (EVC incapacitante, sangrado potencialmente fatal, mortalidad por cualquier causa) y la ECN terciaria (EVC, ES, sangrado potencialmente fatal y mortalidad por cualquier causa) se obtuvieron resultados similares con los dos esquemas de tratamiento.

Los pacientes asignados a terapia con dosis baja de edoxabán, respecto de dosis alta, tuvieron riesgo significativamente más alto de EVC y ES (2.04%, en comparación con 1.56%; HR: 1.31; IC 95%: 1.12 a 1.52; $p < 0.001$). Por el contrario, el riesgo de sangrado grave, hemorragia intracerebral, sangrado gastrointestinal grave y sangrado potencialmente fatal fue significativamente menos frecuente entre los enfermos tratados con dosis baja, en comparación con los pacientes que recibieron dosis alta de edoxabán. Los resultados fueron avalados por los hallazgos farmacocinéticos.

En el estudio ENGAGE AF-TIMI 48, la variable de ECN primaria se redujo con el uso de dosis baja, respecto de dosis alta, de edoxabán. En cambio, las variables de ECN secundaria y terciaria fueron similares con los dos esquemas. Los resultados podrían ser de gran ayuda para la selección del tratamiento óptimo, en cada paciente en particular. Cabe destacar, sin embargo, que el esquema aprobado de dosis alta sigue siendo el preferido para la prevención del EVC, en pacientes con FA.

5 - Eventos Arteriales, Tromboembolismo Venoso, Trombocitopenia y Sangrado después de la Aplicación de la Vacuna ChAdOx1-S

Pottegård A, Lund L, Hviid A y colaboradores

BMJ. 2021 My;373(1114):1-10

Hasta principios de abril de 2021, la pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés) había afectado a más de 130 millones de personas en todo el mundo, con alrededor de 2.8 millones de muertes. Las vacunas representan el mejor método para el control de la pandemia. La Unión Europea aprobó el uso de 4 vacunas para prevenir la infección por coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (*severe acute respiratory syndrome* [SARS]-CoV-2): la producida por Pfizer-BioNTech (Comirnaty®), la de Moderna, la de Oxford-AstraZeneca (Vaxzevria®), y la de Janssen. En estudios clínicos aleatorizados y controlados, estas vacunas se asociaron con eficacia del 66% al 95% contra la COVID-19 sintomática.

En marzo de 2021, la aplicación de la vacuna de Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S se detuvo en varios países de Europa, como consecuencia de la comunicación espontánea de tromboembolismo, ocasionalmente fatal, en los sujetos vacunados. Hasta el 10 de marzo de 2021, se comunicaron 30 casos de tromboembolismo a la *European Medicines Agency* (EMA), entre alrededor de 5 millones de sujetos inmunizados con la vacuna ChAdOx1-S en Europa hasta ese momento.

Posteriormente, la EMA destacó que el número de embolismos sistémicos en sujetos vacunados no era más alto que el número correspondiente a la población general; sin embargo, los eventos adversos podrían estar subestimados si solo se consideran las comunicaciones espontáneas de estos.

Desde marzo de 2021 se refirieron casos de un síndrome trombótico aparentemente particular, en pacientes vacunados en Austria, Noruega, Dinamarca, Alemania, el Reino Unido y otros países, en asociación con la vacuna ChAdOx1-S.

Los pacientes referidos presentaron trombocitopenia grave, sangrado, trombosis arterial y trombosis venosa en localizaciones atípicas, por ejemplo senos venosos cerebrales o trombosis del lecho portal, esplácnico o hepático, y también trombosis de miembros inferiores y embolismo pulmonar de aparición entre 5 y 24 días después de la vacunación. Todavía no se estableció con precisión si el número observado de casos superó al número esperado; tampoco se conoce con exactitud el riesgo de estos efectos adversos. En el contexto de la continuidad de la pandemia de COVID-19, y la disponibilidad limitada de vacunas, el perfil de seguridad de la vacunación en el ámbito rutinario debe conocerse con exactitud.

El objetivo del presente estudio de colaboración de Noruega y Dinamarca fue determinar los índices nacionales de tromboembolismo y sangrado en el transcurso de los 28 días posteriores a la aplicación de

la vacuna ChAdOx1-S, y comparar estos índices con los correspondientes para la población general, en relación con la edad y el sexo en los dos países.

Para el presente estudio poblacional se utilizaron los datos de registros nacionales de salud de Dinamarca y Noruega. Se consideraron todos los sujetos de 18 a 65 años que recibieron la primera dosis de la vacuna ChAdOx1-S entre el 9 de febrero y el 1 de marzo de 2021. La población general de Dinamarca (2016 a 2018) y de Noruega (2018 a 2019) constituyó la cohorte de comparación.

El criterio principal de valoración fueron los índices observados de eventos arteriales, tromboembolismo venoso (TEV), trombocitopenia y trastornos de la coagulación y sangrado en el transcurso de los 28 días que siguieron a la aplicación de la vacuna, en comparación con los índices nacionales esperados por edad y sexo.

Fueron analizados 148 792 sujetos en Dinamarca, con una mediana de edad de 45 años (80% mujeres), y 132 472 habitantes de Noruega, con una mediana de edad de 44 años (78% mujeres), que habían recibido la primera dosis de la vacuna ChAdOx1-S.

Entre el total de 281 264 individuos vacunados, el cociente de morbilidad estandarizado para los eventos arteriales fue de 0.97 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.77 a 1.20). Se registraron 59 eventos de TEV en la cohorte vacunada, en comparación con 30 eventos esperados, sobre la base de los índices de incidencia en la población general, con cociente estandarizado de morbilidad de 1.97 (IC 95%: 1.50 a 2.54) y 11 (IC 95%: 5.6 a 17.0) eventos en exceso por cada 100 000 vacunados.

Se registró un índice más alto que el esperado para los eventos de trombosis de senos venosos cerebrales: cociente estandarizado de morbilidad de 20.25 (IC 95%: 8.14 a 41.73); un exceso de 2.5 (IC 95%: 0.9 a 5.2) eventos por cada 100 000 vacunaciones.

El cociente estandarizado de morbilidad para la trombocitopenia y para cualquier trastorno de la coagulación fue 1.52 (IC 95%: 0.97 a 2.25), en tanto que para los eventos de sangrado fue de 1.23 (IC 95%: 0.97 a 1.55). Se registraron 15 decesos entre los sujetos vacunados, en comparación con un número esperado de 44.

El presente estudio de población realizado en Noruega y Dinamarca revela índices aumentados de episodios de TEV, incluida trombosis de los senos venosos cerebrales, luego de la aplicación de la vacuna ChAdOx1-S contra la COVID-19. En cambio, se comprobaron índices levemente superiores de trombocitopenia y trastornos de la coagulación. Sin embargo, los riesgos absolutos de episodios de TEV fueron, en general, bajos y deben considerarse en el contexto de los efectos ampliamente beneficiosos de la vacunación.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/167035

6 - Edoxabán o Warfarina: Evaluación de la Calidad de Vida en el Síndrome Pos-Embolismo Pulmonar

Bavalia R, Bistervels I, Middeldorp S y colaboradores

Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis 5(5): 1-11, Jul 2021

Las complicaciones a largo plazo en pacientes que presentan embolismo pulmonar (EP) ocurren entre el 25% y el 50% de los casos, a pesar del tratamiento adecuado con anticoagulación. Los síntomas de disnea, intolerancia al ejercicio y limitaciones funcionales que persisten luego del episodio agudo, se denominan síndrome pos-embolismo pulmonar (pos-EP), y pueden variar desde síntomas leves hasta síntomas graves presentes, aun en reposo.

Las afecciones que se correlacionan con este síndrome son las enfermedades tromboembólicas crónicas, y entre ellas, la hipertensión pulmonar es la complicación más temida dado su mal pronóstico.

En la última década, la aparición de anticoagulantes orales directos reemplazó a los antagonistas de la vitamina K, ya que no requieren seguimiento terapéutico o ajuste de dosis. El edoxabán es un inhibidor directo del factor Xa que sería tan eficaz como la warfarina para el tratamiento del tromboembolismo venoso y más seguro, en relación con el riesgo de sangrado grave.

Este estudio evaluó si los pacientes con EP agudo que fueron tratados con edoxabán presentaron mejor calidad de vida que aquellos que fueron tratados inicialmente con warfarina.

La población de esta investigación se tomó a partir de una cohorte de un estudio internacional, aleatorizado, a doble ciego, que evaluó la eficacia de edoxabán 30 a 60 mg diarios, frente a warfarina (rango internacional normalizado [RIN] entre 2.0 y 3.0), en pacientes con TEV agudo sintomático.

En total, 8292 pacientes (3319 con EP) fueron incluidos entre enero de 2010 y octubre de 2012, y todos ellos recibieron tratamiento inicial con enoxaparina subcutánea durante al menos 5 días. El tratamiento con edoxabán o warfarina continuó durante al menos 3 meses, y por un máximo de 12 meses. La última visita de seguimiento fue agendada 12 meses luego después de la aleatorización.

Los objetivos del estudio fueron el cuestionario de calidad de vida genérico y el específico para el EP.

Luego de excluir individuos por diferentes causas, quedaron finalmente 251 pacientes, de los cuales 129 (51%) fueron asignados al grupo de edoxabán, y 122 (49%) al grupo de warfarina.

Las características demográficas y clínicas fueron comparables en ambos grupos, con una edad promedio al momento del inicio del estudio de 64 años, y un índice de masa corporal de 28 kg/m². El porcentaje de comorbilidades fue similar en ambos grupos. Una diferencia significativa se observó en el porcentaje de pacientes tratados con analgésicos de manera crónica, entre aquellos con EP del grupo de edoxabán y aquellos del grupo de warfarina (9% frente a 27%, respectivamente).

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Cuarenta y cinco de los 129 pacientes asignados a edoxabán (el 35%) y 43 (46%) de los 122 asignados a warfarina, estaban todavía tratados con anticoagulantes al momento de completar el cuestionario.

Los aspectos relacionados con el EP, como la localización y extensión, y el abordaje de este durante el estudio fueron comparables en los pacientes asignados a edoxabán como en aquellos asignados a warfarina.

En el grupo con edoxaban, el 34% de los pacientes tuvo EP central, en comparación con el 24% de los pacientes en el grupo de warfarina. El promedio de propéptido natriurético cerebral tipo B (pro-BNP) fue de 100 pg/ml para todos los pacientes, y similar en ambos grupos. La mayoría (71%) de los 251 pacientes experimentaron EP idiopático, sin diferencias significativas entre los pacientes con edoxabán o con warfarina.

La duración promedio del tratamiento anticoagulante fue de 9 meses, y casi todos los pacientes tuvieron adhesión al fármaco asignado por estudio.

En el presente análisis, el porcentaje general de los pacientes con EP idiopática y con trombosis venosa profunda concomitante fue levemente mayor que en el estudio original. El porcentaje de disfunción ventricular derecha y el porcentaje promedio de tiempo con RIN menor de 2 fue levemente menor en el presente ensayo.

Con respecto a la calidad de vida general, valorada con el *36-Item Short Form Health Survey (SF-36)*, el puntaje fue levemente mayor en pacientes tratados con edoxabán, en comparación con aquellos tratados con warfarina, sin diferencias estadísticamente significativas.

En la calidad de vida específica de la enfermedad, medida por el cuestionario *Pulmonary Embolism Quality of Life (PEmb-QoL)*, no se observaron diferencias clínicamente significativas entre los pacientes con edoxabán y aquellos con warfarina.

El análisis de sensibilidad de 160 pacientes que no estaban al tanto del grupo de tratamiento al que estaban asignados, no demostró diferencias importantes, en comparación con el análisis de los 251 pacientes totales.

En este estudio se siguió de una población seleccionada de pacientes con EP agudo y sintomático, la evaluación de calidad de vida según cuestionarios de salud, tanto general como específica de la enfermedad, luego de 7 años desde el evento, no fue diferente en los grupos de edoxabán y de warfarina. Luego de ajustes por factores confundidores, no se observó aumento o disminución significativa.

El análisis con modelos ajustados observó que el sexo, el índice de masa corporal y el uso de analgésicos fueron confundidores persistentes de la asociación entre el grupo de tratamiento y las diferentes esferas de evaluación de los cuestionarios de calidad de vida. Sin embargo, ninguno de los confundidores modificó la ausencia de significación de las diferencias promedio.

Los factores conocidos como influyentes en cuanto al grado de resolución del trombo, como la localización y la extensión anatómica, no afectaron la asociación entre el tratamiento y la calidad de vida.

Se evaluó el resultado del cuestionario como un sustituto del síndrome pos-EP, aunque no se evaluaron indicadores objetivos de este síndrome (ergometría, espirometría o trombo persistente en imagen), por lo cual no se puede establecer si estos resultados podrían reflejar la falta de diferencia en la incidencia de este síndrome en pacientes tratados con edoxabán o con warfarina.

Si la calidad de vida estuviera asociada con el síndrome pos-EP, en parte como resultado de la resolución del trombo, los hallazgos actuales podrían implicar que, en un contexto clínico controlado, la resolución del trombo en ambos grupos de tratamiento se lograría de manera similar. Esto podría explicarse por el tratamiento común los primeros 5 días con heparina, en ambos grupos de tratamiento, aunque esto sería especulativo.

Las diferencias en la calidad de vida en pacientes con EP tratados con edoxabán y en aquellos tratados con warfarina no había sido evaluada previamente. El objetivo de la calidad de vida ha sido rara vez evaluado en pacientes que experimentan EP, por lo que esta investigación contribuiría al conocimiento de la fisiopatología del síndrome pos-EP. Algunos trabajos han enfocado la calidad de vida luego del EP agudo en pacientes con antagonista de la vitamina K, en un período corto de 1 a 4 años luego del evento.

Los autores sugieren mayor investigación enfocada en el surgimiento del síndrome pos-EP a lo largo del tiempo, para distintos tratamientos anticoagulantes. Un estudio longitudinal con una evaluación anual de la calidad de vida luego del evento inicial, podría ser un diseño adecuado para evaluar el impacto del tiempo sobre dicho parámetro.

El estudio actual seleccionó una muestra de la población de una investigación anterior, lo que podría llevar a limitaciones en la generalización. La alta adhesión en ambos grupos de tratamiento implicaría que los resultados observados serían evidencia de un contexto clínico bien controlado.

Sin embargo, los investigadores consideran que los hallazgos podrían no reflejar la práctica clínica diaria en pacientes en los cuales hubiera baja adhesión a los anticoagulantes. Por otro lado, el estudio seleccionó pacientes relativamente sanos, en los cuales las condiciones mentales y físicas les permitieron completar los cuestionarios.

Los investigadores concluyen que, en un contexto clínico bien controlado, no existiría diferencia en la calidad de vida a largo plazo en pacientes con EP tratados con edoxabán o warfarina. Consideran, además, que son necesarios más estudios para enfocarse en una cohorte con una frecuencia de adhesión que se asemeje a la práctica clínica diaria.

Autoevaluaciones de la lectura

Los informes destacados se acompañan con preguntas y diversas opciones de respuestas. Las respuestas correctas debidamente fundamentadas se alojan en sector homónimo de esta misma página.

TM N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	Señale el enunciado correcto para la fibrilación auricular, en pacientes sometidos a cirugía no cardíaca:	<p>A) Un porcentaje considerable de pacientes sometidos a cirugía no cardíaca presenta fibrilación auricular en el posoperatorio de cirugías no cardíacas.</p> <p>B) Una proporción sustancial tiene recurrencias a largo plazo.</p> <p>C) Las recurrencias a largo plazo se asocian con evolución clínica desfavorable, como embolismo sistémico y hemorragias intensas.</p> <p>D) Los beneficios de la anticoagulación de rutina deben ser considerados en esta población.</p> <p>E) Todos los enunciados son correctos.</p>
2	Señale la respuesta correcta respecto de los factores de riesgo asociados con riesgo extremadamente alto de mortalidad a mediano y largo plazo luego del infarto agudo de miocardio.	<p>A) La enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte en todo el mundo.</p> <p>B) La fracción de eyección del ventrículo izquierdo es significativamente menor en pacientes con infarto agudo de miocardio respecto del síndrome coronario crónico.</p> <p>C) El infarto agudo de miocardio es un pronóstico significativamente más adverso que el síndrome coronario crónico.</p> <p>D) Los factores de riesgo asociados con mayor mortalidad a los 36 meses son fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 35%, edad mayor de 75 años, enfermedad coronaria en múltiples vasos, fibrilación auricular, diabetes mellitus, entre otros.</p> <p>E) Todas las respuestas son correctas.</p>
3	¿Qué pacientes hospitalizados con COVID-19 tienen mayor riesgo de presentar tromboembolismo venoso (TEV)?	<p>A) Los sujetos con niveles de dímero D por encima de 20 veces el límite superior normal (LSN).</p> <p>B) Los sujetos con niveles de dímero D por encima de 10 veces el LSN.</p> <p>C) Los sujetos con niveles de dímero D por encima de 5 veces el LSN.</p> <p>D) Ninguna de las respuestas anteriores es correcta.</p> <p>E) Los sujetos con niveles de dímero D muy por debajo del límite normal.</p>
4	Señale el enunciado correcto para el tratamiento con edoxabán para la prevención de accidente cerebrovascular (ACV) en pacientes con fibrilación auricular:	<p>A) La variable de evolución clínica neta (ECN) primaria (ACV/embolismo sistémico [ES], sangrado grave, muerte) es menos frecuente en los enfermos que reciben dosis baja de edoxabán.</p> <p>B) La ECN secundaria (ACV incapacitante, sangrado potencialmente fatal, mortalidad por cualquier causa) es similar con los dos esquemas de tratamiento.</p> <p>C) La ECN terciaria (ACV, ES, sangrado potencialmente fatal y mortalidad por cualquier causa) es similar con los dos esquemas de tratamiento.</p> <p>D) Todos los enunciados son correctos.</p> <p>E) La dosis baja de edoxabán no está indicada en ningún caso.</p>
5	¿Cuáles son los eventos adversos que motivan preocupación especial en relación con la aplicación de la vacuna ChAdOx1-S?	<p>A) Los eventos de tromboembolismo venoso. B) Los eventos trombóticos en localizaciones atípicas, por ejemplo trombosis de senos venosos cerebrales. C) La coagulación intravascular diseminada. D) El recuento aumentado de plaquetas. E) A y B son correctos.</p>
6	En relación con la calidad de vida en el síndrome pos-embolismo pulmonar (EP) tratados con edoxabán o warfarina, señale la correcta:	<p>A) La anticoagulación es un factor de riesgo para la aparición del síndrome pos-EP, la aparición de anticoagulantes orales directos reemplazó a los antagonistas de la vitamina K.</p> <p>B) El edoxabán es un inhibidor directo del factor Xa que sería tan efectivo como la warfarina para el tratamiento del EP.</p> <p>C) No se observaron diferencias clínicamente significativas entre los pacientes tratados con edoxabán frente a warfarina, en cuanto a la calidad de vida.</p> <p>D) Factores reconocidos como influyentes en cuanto al grado de resolución del trombo, como la localización y la extensión anatómica, no afectan la asociación entre el tratamiento y la calidad de vida.</p> <p>E) Todas son correctas.</p>

Respuestas correctas

TM N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Todos los enunciados son correctos.	En pacientes sometidos a cirugía no cardíaca, la incidencia de fibrilación auricular en el posoperatorio es del 16.8%; la recurrencia de fibrilación auricular se asocia con evolución clínica desfavorable. Como consecuencia del riesgo alto de hemorragia asociado con la anticoagulación, los beneficios de la anticoagulación de rutina deben ser considerados en esta población. La vigilancia activa para la detección precoz de las recurrencias es fundamental.	E
2	Todas las respuestas son correctas.	La enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte en todo el mundo. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo es significativamente menor en pacientes con infarto agudo de miocardio respecto del síndrome coronario crónico. El infarto agudo de miocardio es un pronóstico significativamente más adverso que el síndrome coronario crónico. Los factores de riesgo asociados con mayor mortalidad a los 36 meses son fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 35%, edad mayor de 75 años, enfermedad coronaria en múltiples vasos, fibrilación auricular, diabetes mellitus, entre otros.	E
3	Los sujetos con niveles de dímero D por encima de 20 veces el límite superior normal (LSN).	Los sujetos con niveles de dímero D muy por encima del LSN tiene mayor riesgo de presentar TEV.	A
4	Todos los enunciados son correctos.	El estudio ENGAGE AF-TIMI 48 mostró todos estos efectos; si bien el tratamiento debería seleccionarse de manera personalizada, el esquema aprobado de dosis alta sigue siendo el preferido para la prevención del ACV, en pacientes con fibrilación auricular.	D
5	A y B son correctos.	En un estudio nacional de Noruega y Dinamarca, el índice de eventos de tromboembolismo venoso fue más alto entre los sujetos que recibieron la primera dosis de la vacuna, en comparación con los números esperados en la población general.	E
6	Todas son correctas.	La anticoagulación es un factor de riesgo en el síndrome pos-EP. Los anticoagulantes orales directos, como el edoxabán, un inhibidor del factor Xa, reemplazaron a los antagonistas de la vitamina K. No se observaron diferencias clínicamente significativas entre los pacientes tratados con edoxabán frente a los tratados con warfarina, en cuanto a la calidad de vida. Los factores reconocidos como influyentes no se asociarían con la calidad de vida en estos pacientes.	E