

Dirección, Fuentes científicas3

Informes destacados

Reseñas

- 1 - Tratamiento a Largo Plazo del Tromboembolismo Venoso**
Kearon C, Kahn SR
Blood 2020 Jan;135(5):317-3254
- 2 - Prevención del Evento Vascular Cerebral y del Tromboembolismo en la Fibrilación Auricular**
Jame S, Barnes G
Heart 2020;106:10-176

Originales

- 3 - Efectos del Edoxabán en Pacientes Latinoamericanos con Fibrilación Auricular**
Corbalán R, Nicolau JC, Giugliano RP y colaboradores
Journal of the American College of Cardiology 2018 Sep;72(13):1466-14758
- 4 - Importancia de los Anticoagulantes Orales Directos. Guías AHA/ACC 2019 para el Tratamiento de Pacientes con Fibrilación Auricular**
January CT, Wann LS, Yancy CW y colaboradores
Circulation 2019;140:e125-e1519
- 5 - Profilaxis Rutinaria del Tromboembolismo Venoso en Pacientes con COVID-19**
Maatman T, Jalali F, Meagher A y colaboradores
Critical Care Medicine 2020; 1-8 11
- Contacto directo** 13
- Autoevaluaciones de la lectura, Respuestas correctas** 14



Estimado Dr. (a)
MENARINI MÉXICO, pone a su
disposición



Lixiana[®]
edoxaban



Caja con 28 tabletas 60 mg



Caja con 28 tabletas 30 mg



Clave de IPP: 183300404N0021



Reg. No. 017M2020 SSA IV

 **MENARINI**
MÉXICO



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 1, Número 3,
Noviembre 2020

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 - Tratamiento a Largo Plazo del Tromboembolismo Venoso

Kearon C, Kahn SR

Department of Medicine, McMaster University; Thrombosis and Atherosclerosis Research Institute, Hamilton, Ontario; Department of Medicine and Lady Davis Institute, Jewish General Hospital, Montreal, Quebec, Canadá

[Long-term Treatment of Venous Thromboembolism]

Blood 2020 Jan;135(5):317-325

En el tromboembolismo venoso es más importante la decisión de la duración del tratamiento anticoagulante que el tipo de fármaco a utilizar. Los casos de tromboembolismo secundario a una causa reversible, o un primer episodio distal aislado espontáneo, deben tratarse durante 3 meses. El tromboembolismo secundario a una causa persistente o progresiva, un segundo evento proximal o una embolia pulmonar requieren tratamiento indefinido.

Esta revisión se focaliza en el tratamiento a largo plazo de la trombosis venosa profunda (TVP) de la pierna y la embolia pulmonar (EP). El concepto "a largo plazo" se refiere al período posterior a los primeros 3 meses de tratamiento, a menudo de forma indefinida.

Duración de la anticoagulación

El riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) recurrente disminuye rápidamente al iniciar la anticoagulación, y luego lo hace más lento hasta alcanzar un nuevo riesgo basal. Si se interrumpe el tratamiento antes de completar la fase aguda, aumenta el riesgo de recurrencia. Con warfarina se requieren 3 meses para alcanzar esta nueva línea de base, aunque se puede conseguir antes (6 semanas) en caso de TVP distal aislada secundaria a una causa reversible, o después (6 meses) luego de una TVP o EP proximal espontánea. La interrupción del tratamiento o su continuación indefinida depende principalmente del riesgo de TEV frente al riesgo de hemorragia. En general, las consecuencias de una hemorragia mayor son peores que las consecuencias de un TEV recurrente.

Se puede suspender los anticoagulantes a los 3 meses en pacientes con TVP o EP secundaria a un factor reversible, o en aquellos con TVP distal aislada espontánea. Si la TVP o la EP fueron importantes (compromiso de venas proximales, asociada con insuficiencia ventricular derecha moderada) o hay

síntomas residuales sustanciales, se puede extender la duración hasta 6 meses. Si el TEV fue secundario a un factor de riesgo reversible muy leve (vuelo menor de 8 horas, viaje prolongado en automóvil), los síntomas persisten, hay un riesgo bajo de hemorragia y es la preferencia del paciente, los anticoagulantes pueden continuarse indefinidamente.

La anticoagulación indefinida está indicada en pacientes con TEV y cáncer activo u otra causa persistente, y en aquellos con una segunda TVP proximal o EP espontáneas. La decisión es más difícil en pacientes con una primera TVP proximal o EP espontáneas.

Los hombres con una primera EP espontánea o una TVP proximal grande deberían continuar el tratamiento en forma indefinida. Si los pacientes se muestran reacios a continuarlo, se mide el dímero-D y los anticuerpos antifosfolípidos (APA) un mes después de la suspensión de los anticoagulantes, siempre que, después de discutir los riesgos de recurrencia, el paciente haya aceptado reanudar los anticoagulantes si la prueba es positiva.

En la mayoría de las mujeres con una primera TVP proximal o EP espontáneas, los riesgos y beneficios del tratamiento anticoagulante indefinido están finamente equilibrados. Si la mujer tiene alguna preferencia, se apoya esa decisión. En caso de no tenerla, se mide el dímero-D y los APA un mes después de la suspensión de los anticoagulantes, y se sigue la misma conducta que en los hombres. En mujeres con EP grande espontánea se recomienda tratamiento indefinido.

Respecto a la influencia del riesgo hemorrágico en la decisión de anticoagulación indefinida, la guía del *American College of Chest Physicians* (ACCP) considera como factores de riesgo: edad avanzada (> 65 y en particular > 75 años), hemorragia previa, cáncer (particularmente si es metastásico o muy vascularizado), insuficiencia renal y hepática, diabetes, evento vascular cerebral previo, trombocitopenia, anemia, tratamiento con antiagregantes plaquetarios o antiinflamatorios no esteroideos, caídas frecuentes, abuso de alcohol, capacidad funcional reducida y mal control del tratamiento con antagonistas de la vitamina K. Sobre la base de estos factores, clasifican al riesgo hemorrágico como bajo (sin factores de riesgo), moderado (un factor de riesgo) o alto (> 2 factores de riesgo).

Anticoagulantes para el tratamiento indefinido

Las opciones de anticoagulantes para el tratamiento indefinido son warfarina, rivaroxabán, apixabán,

edoxabán, dabigatrán y heparina de bajo peso molecular (HBPM). Las conclusiones de los estudios pueden resumirse como sigue: 1) todos reducen el riesgo de TEV recurrente en al menos un 80%; 2) el riesgo de hemorragia mayor con rivaroxabán, apixabán, edoxabán y dabigatrán es aproximadamente un 33% menor que con warfarina (aproximadamente un 50% menos para hemorragia intracraneal, con más hemorragia gastrointestinal con rivaroxabán y dabigatrán); 3) la HBPM y el edoxabán son más eficaces que la warfarina en la trombosis asociada con el cáncer (TAC), y el rivaroxabán y el apixabán pueden ser más eficaces que la HBPM en la TAC; 4) hay más sangrado con edoxabán y rivaroxabán en comparación con HBPM en la TAC, lo que sugiere que el exceso se limita a los pacientes con lesiones gastrointestinales, y 5) después de 6 meses de anticoagulación con dosis completa, hay poca diferencia en la eficacia o seguridad de los regímenes de dosis baja y de dosis completa de rivaroxabán y apixabán.

En general, para la anticoagulación indefinida, los autores utilizan el mismo anticoagulante que se usó en la fase aguda. En pacientes sin cáncer con depuración de creatinina de al menos 30 ml/min, indican edoxabán, rivaroxabán o apixabán. Debido a su falta de interacción con el CYP 3A4, se prefiere edoxabán en pacientes que reciben inhibidores o inductores fuertes.

En pacientes con TAC, se suele utilizar edoxabán, rivaroxabán o apixabán, con inclinación por edoxabán por su menor interacción con el tratamiento antineoplásico debido a su falta de interacción con el CYP 3A4. Se debe evitar edoxabán y rivaroxabán en enfermos con lesiones gastrointestinales.

Intervenciones a largo plazo para evitar el síndrome posttrombótico

Existe evidencia contradictoria acerca del tratamiento con medias de compresión elásticas (MCE). Ensayos pequeños sugirieron que reducen la incidencia en un 50%, mientras que el estudio SOX no demostró ningún beneficio. Si bien no se recomienda su uso de forma rutinaria, sí se utilizan en pacientes con edema, particularmente en presencia de factores de riesgo de síndrome posttrombótico (SPT), como TVP proximal extensa y exceso de peso.

Tratamiento del SPT

Los objetivos del tratamiento son aliviar los síntomas, prevenir el empeoramiento, mejorar la calidad de vida y evitar (y tratar) las úlceras venosas.

La terapia de compresión con MCE debe usarse para reducir el edema, el dolor y la pesadez. Las medias hasta la rodilla se toleran mejor con eficacia similar. En pacientes con síntomas moderados a graves sin mejoría con las MCE, los autores sugieren probar la compresión neumática intermitente.

Se sugiere un programa de entrenamiento que incluye ejercicios para mejorar la fuerza de las piernas, la flexibilidad de las articulaciones y la aptitud cardiovascular en general. Otras recomendaciones son las caminatas regulares, la elevación de las piernas,

evitar el calor prolongado, la disminución de peso y usar cremas humectantes.

Respecto de tratamiento farmacológico, existe evidencia de baja calidad que respalda el uso a corto plazo (de 3 a 12 semanas) de rutósidos, extracto de castaño de indias, diosmina y defibrotida. No se deben usar diuréticos para reducir el edema. Si bien los autores no consideran que el SPT sea una indicación de tratamiento anticoagulante indefinido, sugieren que en presencia de SPT moderado o grave puede inclinar la balanza a su favor.

Las úlceras venosas suelen ser dolorosas, resistentes al tratamiento y con frecuencia reaparecen. Se deben tratar con compresión, pentoxifilina, apósitos, antibióticos y desbridamiento según sea necesario. La elevación de la pierna ayuda a reducir el edema y mejorar la cicatrización.

Dos componentes fisiopatológicos del SPT pueden responder a la corrección endovascular: la obstrucción crónica de la vena ilíaca, mediante *stent* o la cirugía de derivación venosa, y el reflujo de la vena safena, que puede corregirse con ablación térmica intravenosa, escleroterapia con espuma o eliminación del reflujo venoso.

Conducta ante síntomas residuales después de la EP

Las complicaciones a largo plazo de la EP varían desde un aumento leve de la disnea o fatiga de esfuerzo, hasta síntomas en reposo con hipertensión pulmonar grave e insuficiencia ventricular derecha. La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica ocurre en aproximadamente el 3% de los pacientes dentro de los 2 años de la EP sintomática. Su diagnóstico se basa en el *mismatch* ventilación/perfusión (u oclusión arterial pulmonar crónica o estenosis angiografía por tomografía) después de 3 o más meses de anticoagulación, con una presión arterial pulmonar media > 25 mm Hg y una presión capilar pulmonar < 15 mm Hg.

La tromboendarterectomía quirúrgica es el tratamiento recomendado. En aquellos que no son candidatos o no desean someterse al procedimiento, se debe considerar la angioplastia pulmonar con balón. En general se recomienda la anticoagulación indefinida.

Conclusión

La decisión más importante en el tratamiento a largo plazo del TEV es la duración de la anticoagulación. El TEV secundario a una causa reversible, o una primera TVP distal aislada espontánea deben tratarse durante 3 meses. El TEV secundario a una causa persistente o progresiva, o una segunda TVP proximal o EP se trata de forma indefinida. Los fármacos utilizados tienen una importancia secundaria. Se cree que los inhibidores del factor Xa en dosis bajas tienen menos riesgo de hemorragia, pero son menos adecuados si existe mayor riesgo de recurrencia. Los fármacos tienen un papel limitado en el tratamiento del SPT.

2 - Prevención del Evento Vascular Cerebral y del Tromboembolismo en la Fibrilación Auricular

Jame S, Barnes G

Frankel Cardiovascular Center, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, EE.UU.

[Stroke and Thromboembolism Prevention in Atrial Fibrillation]

Heart 2020;106:10-17

La prevención del evento vascular cerebral y el tromboembolismo es prioritario en pacientes con fibrilación auricular. La anticoagulación continúa como tratamiento preventivo de primera línea en la mayoría de los pacientes, pero se necesitan más datos sobre la función de los dispositivos de oclusión de la orejuela de la aurícula izquierda en diversas poblaciones. Existe controversia respecto de la estrategia en la cardioversión de la fibrilación auricular aguda.

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más común y es una de las principales causas de enfermedad cardiovascular (ECV) y muerte. Afecta de manera desproporcionada a los pacientes de edad avanzada que, a menudo, tienen múltiples comorbilidades que aumentan el riesgo de complicaciones.

Asociación entre fibrilación auricular y evento cerebral vascular

La complicación más preocupante de la FA es el evento cerebral vascular (EVC) embólico. Debido al flujo sanguíneo anormal en la aurícula izquierda (AI), a menudo se forman trombos en su orejuela (OAI), con el riesgo de liberar émbolos a la circulación sistémica.

Se elaboraron múltiples modelos para evaluar el riesgo de EVC o tromboembolismo sistémico. En 2010 se publicó el puntaje CHA₂DS₂-VASc, cuyo objetivo fue reducir el número de pacientes en riesgo intermedio e identificar mejor a aquellos con riesgo bajo que el puntaje CHADS₂. Estratifica aún más el riesgo según la edad, al otorgar dos puntos a las personas ≥ 75 años y uno para aquellos entre 65 y 74 años. También incluye la enfermedad vascular como factor de riesgo adicional.

Finalmente, reconoce el papel del sexo femenino como factor de riesgo aditivo, tema que genera cierta controversia. Se considera que, por sí solo, no debe utilizarse para tomar decisiones sobre la profilaxis del EVC, sin embargo, cuando existen otros factores de riesgo, se debe considerar que las mujeres tienen mayor riesgo que los hombres con características similares.

Prevención del EVC

Tratamiento médico

Antes de 2000, numerosos estudios exploraron el papel de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K (AVK), como la warfarina, frente a placebo o aspirina.

Los resultados demostraron un beneficio significativo de los AVK, a expensas de mayor riesgo de hemorragias. Se recomendó alcanzar una razón internacional normalizada (RIN) de entre 2 y 3 para la mayoría de los casos de alto riesgo, y la utilización de AVK o aspirina en pacientes con riesgo intermedio.

Desde 2009, se compararon cuatro anticoagulantes orales directos (ACOD) frente a los AVK para la prevención del EVC en FA no valvular (FANV). Si bien son fundamentales en pacientes con FA, persisten preocupaciones sobre el cumplimiento. Se comunicó que hasta un tercio de los pacientes suspendieron rivaroxabán y dabigatrán 6 meses después del inicio, los cuales experimentaron tasas más altas de EVC y muerte.

Tratamiento no farmacológico

El cierre percutáneo de la OAI es una opción alternativa para la reducción del riesgo embólico en enfermos con FANV que no toleran la anticoagulación a largo plazo. En 2002, se utilizó el dispositivo PLAATO. El estudio PROTECT AF demostró la no inferioridad del dispositivo WATCHMAN respecto a la warfarina en relación al riesgo de EVC, embolia sistémica y muerte cardiovascular. El ensayo PREVAIL, que intentó demostrar su seguridad, confirmó la no inferioridad sólo para EVC y embolias. A pesar de informes sobre su seguridad y eficacia, la formación de trombos relacionados con el dispositivo alcanza al 3.7% de los pacientes.

Los datos sobre el uso en pacientes con contraindicación absoluta para la anticoagulación son limitados. En los estudios previos, los pacientes permanecieron con ACOD durante algún tiempo para permitir la endotelización del dispositivo o indefinidamente en presencia de flujo sanguíneo significativo a su alrededor.

El estudio ASAP comunicó que los pacientes con riesgo moderado de EVC con contraindicación para la anticoagulación a quienes se les implantó el WATCHMAN, tuvieron un riesgo reducido de EVC (2.3% por año), en comparación con el riesgo esperado (7.3% por año).

A nivel mundial, los dispositivos Amplatzer (*Amplatzer Cardiac Plug* y *Amulet*) se ubican en segundo lugar en cuanto a la frecuencia de dispositivos utilizados; el fabricante no recomienda la anticoagulación posterior. Se comunicó que los pacientes tratados con el Amplatzer presentaron una reducción superior al 50% en el riesgo de EVC, en comparación con lo predicho por el puntaje CHA₂DS₂-VASc.

Recomendaciones de las guías

Tanto las guías norteamericanas como las europeas favorecen la utilización del puntaje CHA₂DS₂-VASc para estratificar el riesgo de EVC y de tromboembolismo. También coinciden en que la prevención del EVC debe basarse en anticoagulación y no en aspirina. En pacientes sin riesgo según el CHA₂DS₂-VASc (o sólo sexo femenino), no se

recomienda ningún tratamiento antitrombótico. Se aconseja un ACOD en lugar de AVK debido a su perfil de eficacia favorable y riesgo reducido de hemorragia grave.

En pacientes con contraindicaciones para la anticoagulación, se debe considerar el uso de dispositivos oclusores de la OAI (recomendación IIb). Sin embargo, los pacientes que permanecen en FA deben seguir anticoagulados.

Cardioversión

Con el advenimiento de la cardioversión para la restauración del ritmo, la necesidad de anticoagulación profiláctica quedó bien establecida. Se presume que la recuperación mecánica repentina de la sístole auricular puede liberar émbolos, y el aturdimiento auricular aumenta el riesgo de formación de trombos. Se demostró un riesgo 2.5 veces mayor de eventos tromboembólicos dentro de los 30 días posteriores a la cardioversión en pacientes no anticoagulados.

La anticoagulación con warfarina antes de la cardioversión y después de esta fue el método de referencia en pacientes con FANV de más de 48 horas de evolución.

Con respecto al ecocardiograma transesofágico (ETE), se comunicó que en pacientes con FA de más de 48 horas de evolución, la cardioversión dirigida por ETE tuvo eventos embólicos similares con menores complicaciones hemorrágicas, en comparación con los que recibieron anticoagulación durante 3 semanas previas. Las guías actuales permiten la cardioversión dirigida por ETE en lugar de la anticoagulación previa a la cardioversión.

Persiste la controversia respecto al tratamiento anticoagulante en pacientes con FA aguda (menos de 48 horas de evolución). Se demostró la formación de trombos en la OAI, incluso en la FA de duración muy breve. Un estudio demostró mayor incidencia de eventos embólicos después de cardioversión de la FA de inicio agudo en pacientes de mayor riesgo (insuficiencia cardíaca y diabetes) sin anticoagulación. En un gran estudio danés, la cardioversión sin anticoagulación previa o posterior se asoció con aumento del riesgo superior al 50% de eventos tromboembólicos durante 1 año, independientemente del puntaje CHA₂DS₂-VASC. Las últimas guías estadounidenses se basan principalmente en el puntaje CHA₂DS₂-VASC, y la fuerza de la recomendación se degradó dada la controversia anterior. Las últimas normativas europeas recomiendan al menos 4 semanas de anticoagulación luego de la cardioversión.

Ablación y medicación antitrombótica

El EVC o el evento isquémico transitorio son complicaciones relativamente raras, pero temidas después de la ablación de la FA, con tasas de alrededor del 0.2% al 1.4%. La mayoría de los eventos parecen ocurrir dentro de las 2 semanas posteriores al procedimiento.

El ensayo COMPARE fue el primero que demostró reducción del riesgo tromboembólico

periprocedimiento en pacientes sometidos a ablación, sin interrupción de la warfarina. Su interrupción se asoció con una probabilidad 10 veces mayor de EVC, en comparación con la terapia con warfarina ininterrumpida. Las últimas ofrecen una recomendación clase I sobre la no interrupción de la warfarina antes de la ablación.

Respecto a los ACOD ininterrumpidos en la ablación de la FANV, el ensayo VENTURE-AF demostró tasas de eventos muy bajas de tromboembolismo y hemorragia en aquellos aleatorizados a rivaroxabán o warfarina ininterrumpidos. El RE-CIRCUIT y el AXAFA-AFNET 5 mostraron hallazgos similares para dabigatrán y apixabán, respectivamente.

La última área de investigación es un enfoque de anticoagulación mínimamente interrumpido, definido como suspender sólo 1 o 2 dosis antes de la ablación. Un metanálisis comunicó un riesgo tromboembólico y hemorrágico similar después de la ablación con dabigatrán mínimamente interrumpido frente a warfarina ininterrumpida, mientras que el ensayo ABRIDGE-J encontró un riesgo tromboembólico similar, pero menos complicaciones hemorrágicas en pacientes con interrupción mínima de dabigatrán en comparación con warfarina.

Dada la preocupación por la presencia de coágulos en la OAI, el ETE se realiza de forma rutinaria antes de la ablación, especialmente en aquellos que presentan FA, independientemente de su estado de anticoagulación. Sin embargo, los datos son limitados y las recomendaciones de las últimas guías se basan en la opinión de expertos. Después de la ablación, existe consenso de continuar con la anticoagulación durante al menos 2 meses.

Conclusión

La prevención del EVC y el tromboembolismo es prioritaria en pacientes con FA y aleteo auricular. Si bien el puntaje CHA₂DS₂-VASC se utiliza ampliamente, se necesitan más esfuerzos para mejorar la predicción y estratificación del riesgo. La anticoagulación continúa como tratamiento preventivo de primera línea, pero se necesitan más datos sobre la función de los dispositivos de oclusión de la OAI en diversas poblaciones, y los pacientes que se someten a cardioversión o ablación ahora reciben rutinariamente ciclos ininterrumpidos de anticoagulación. Queda por estudiar cómo los nuevos dispositivos que pueden detectar la FA subclínica afectarán la atención. Existe cierta controversia respecto de la anticoagulación para la cardioversión de la FA aguda (< 48 horas); sin embargo, se recomienda la anticoagulación antes de la cardioversión y después de esta para aquellos con FA de mayor duración.

Originales destacados

3 - Efectos del Edoxabán en Pacientes Latinoamericanos con Fibrilación Auricular

Corbalán R, Nicolau JC, Giugliano RP y colaboradores

Journal of the American College of Cardiology 2018
Sep;72(13):1466-1475

La prevalencia de fibrilación auricular (FA) aumenta con el envejecimiento y se asocia con mayor riesgo de evento vascular cerebral (EVC) isquémico, insuficiencia cardíaca y mortalidad por todas las causas. El estudio *Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction 48* (ENGAGE AF-TIMI 48) evaluó dos regímenes de dosis de edoxabán, en comparación con warfarina, en sujetos con FA y riesgo moderado a alto de EVC. Ambos esquemas de dosis de edoxabán no fueron inferiores a la warfarina en la prevención del EVC, y redujeron significativamente las tasas de hemorragia intracraneal (HIC) y mayor y la muerte cardiovascular (CV).

En este artículo se analizaron las características basales y la evolución con edoxabán frente a warfarina en los pacientes con FA inscritos en el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48, y se compararon los resultados en sujetos latinoamericanos, con respecto a los sujetos no latinoamericanos.

El ENGAGE AF-TIMI 48 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, que asignó al azar a pacientes con FA a 3 ramas de tratamiento: edoxabán en dosis alta, edoxabán 60 mg al día, edoxabán en dosis baja, edoxabán 30 mg al día, y warfarina con ajuste de dosis para lograr una razón internacional normalizada (RIN) entre 2.0 y 3.0. La dosis de edoxabán se redujo al 50% en pacientes con depuración de creatinina ≤ 50 ml/min, bajo peso o tratamiento simultáneo con un inhibidor fuerte de la glucoproteína P. La mediana de seguimiento fue de 2.8 años.

Los sujetos elegibles tenían ≥ 21 años, con un episodio documentado de FA en los 12 meses anteriores y un puntaje CHADS₂ > 2 . Se excluyeron pacientes con FA secundaria a un trastorno reversible, depuración de creatinina < 30 ml/min, estenosis mitral moderada a grave, implante de válvulas mecánicas, necesidad de tratamiento antiagregante plaquetario dual, alto riesgo de hemorragia, revascularización coronaria o EVC en los 30 días anteriores.

El criterio principal de valoración de eficacia fue el tiempo al primer EVC (isquémico o hemorrágico) o embolia sistémica (ES). El criterio secundario fue la combinación de EVC, ES o muerte por causas CV. Se consideró como eventos cardiovasculares adversos

mayores al EVC, la ES, el infarto de miocardio (IAM) o la muerte global. Los criterios de valoración de eficacia adicionales fueron la mortalidad global, el IAM y los elementos individuales descritos previamente.

El criterio principal de seguridad fue la hemorragia mayor. Los criterios secundarios de seguridad incluyeron hemorragias mortales, potencialmente mortales, intracraneales y no graves clínicamente relevantes. La evolución clínica neta primaria fue una combinación de EVC, ES y hemorragia mayor.

El estudio ENGAGE AF-TIMI 48 reclutó 21 105 pacientes, incluidos 2661 de 7 países latinoamericanos: Argentina (1060), Brasil (707), Chile (254), Colombia (141), Guatemala (136), México (190) y Perú (173).

La mediana del tiempo en valores terapéuticos (TTR, *time in therapeutic range*) en pacientes aleatorizados a warfarina fue significativamente menor en los sujetos latinoamericanos (66% frente a 69%; $p < 0.001$). La tasa de aparición del criterio principal de eficacia de EVC/ES fue de 2.08%/año frente al 1.77%/año en los sujetos latinoamericanos respecto de los sujetos no latinoamericanos (*hazard ratio* [HR] ajustado: 1.19, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.96 a 1.47; $p = 0.11$). El riesgo de hemorragia mayor también fue similar (2.67%/año frente a 2.58%/año; HR ajustado: 1.10; IC 95%: 0.89 a 1.36; $p = 0.39$). Sin embargo, los riesgos de HIC (HR ajustado: 1.55; IC 95%: 1.00 a 2.41; $p = 0.049$), hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante (HR ajustado: 1.22; IC 95%: 1.09 a 1.37; $p < 0.001$) y todos los sangrados (HR ajustado: 1.26; IC 95%: 1.14 a 1.40; $p < 0.001$) aumentaron significativamente en los sujetos latinoamericanos.

La mortalidad global fue significativamente mayor en los sujetos latinoamericanos (6.56%/año frente a 3.72%/año; HR ajustado: 1.48; IC 95%: 1.30 a 1.69; $p < 0.001$), con un exceso de riesgo tanto en muertes CV como no CV. Se observó un resultado similar para los eventos cardiovasculares adversos mayores y los 3 resultados clínicos netos que combinaron muerte, eventos CV y hemorragia.

En el grupo de warfarina, las tasas de EVC/ES fueron del 2.50%/año en los sujetos latinoamericanos frente al 1.71%/año en los sujetos no latinoamericanos (HR ajustado: 1.45; IC 95%: 1.01 a 2.09; $p = 0.042$), mientras que las tasas de mortalidad global fueron del 7.34%/año frente al 3.97%/año (HR ajustado: 1.49; IC 95%: 1.19 a 1.85; $p < 0.001$). No hubo diferencias en la hemorragia mayor por región, aunque los sujetos latinoamericanos sí tuvieron mayores riesgos ajustados de HIC y hemorragia potencialmente mortal o mortal.

Las tasas anualizadas de EVC/ES en los sujetos latinoamericanos y los sujetos no latinoamericanos fueron más bajas con edoxabán 60 mg al día, que con warfarina: sujetos latinoamericanos 1.61% frente

a warfarina 2.50% (HR: 0.64; IC 95%: 0.42 a 0.99), sujetos no latinoamericanos 1.56% frente a warfarina 1.71% (HR: 0.91; IC 95%: 0.77 a 1.08). Hubo mayor reducción absoluta en la tasa de EVC/ES a los 3.5 años con edoxabán 60 mg al día, en comparación con warfarina, en los sujetos latinoamericanos que en los sujetos no latinoamericanos. Para los sujetos latinoamericanos, las tasas anualizadas de mortalidad por todas las causas fueron del 7.34% frente al 6.47% para los sujetos no latinoamericanos (HR: 0.88, IC 95%: 0.70 a 1.10). El edoxabán 60 mg al día redujo significativamente el EVC hemorrágico en comparación con la warfarina en ambas regiones, con mayor beneficio en los sujetos latinoamericanos. Lo mismo, el edoxabán 60 mg al día tendió a reducir las tasas de eventos cardiovasculares adversos mayores y mortalidad CV en comparación con la warfarina, sin heterogeneidad regional significativa.

Se observaron reducciones en el sangrado mayor con edoxabán 60 mg al día, en comparación con warfarina, en ambas regiones (sujetos latinoamericanos 2.65% frente a warfarina 3.74%; HR: 0.71; IC 95%: 0.49 a 1.03; sujetos no latinoamericanos 2.76% frente a warfarina 3.39%; HR: 0.82; IC 95%: 0.71 a 0.94), sin evidencia de heterogeneidad por región. La incidencia de hemorragia potencialmente mortal o fatal, HIC, hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante y todas las hemorragias fueron significativamente menores en el grupo de edoxabán 60 mg al día, en comparación con warfarina, en ambas regiones. Las tasas de hemorragia gastrointestinal mayor aumentaron con edoxabán 60 mg al día frente a warfarina, también en ambas regiones. El resultado neto primario se redujo significativamente con edoxabán 60 mg al día frente a warfarina, sin heterogeneidad por región.

En comparación con la warfarina, los pacientes asignados a edoxabán 30 mg al día tuvieron tasas más altas de EVC isquémico, pero tasas más bajas de EVC hemorrágico y mortalidad por todas las causas.

En opinión de los autores, hay 3 hallazgos principales: se observaron numerosas diferencias en las características de los pacientes, los tratamientos y los factores socioeconómicos entre las regiones, que explicaron solo parcialmente la mayor mortalidad en sujetos latinoamericanos; los sujetos latinoamericanos tratados con warfarina tuvieron tasas más altas de sangrado, y el régimen aprobado de edoxabán redujo significativamente el EVC/ES, la HIC, los eventos cardiovasculares adversos mayores y los resultados netos, en comparación con la warfarina, en sujetos latinoamericanos, con una reducción aún mayor de EVC hemorrágico en sujetos latinoamericanos, en comparación con sujetos no latinoamericanos.

En el grupo de warfarina, se observaron mayores riesgos ajustados de EVC/ES, HIC y hemorragia potencialmente mortal o mortal en sujetos latinoamericanos, además de tasas de mortalidad más altas, estas diferencias no se explicarían completamente por el TTR de anticoagulación. Además, las tasas de interrupción del anticoagulante


fueron más bajas en los sujetos latinoamericanos.

En este contexto de tasas más altas de mortalidad CV y no CV observadas en sujetos latinoamericanos, el uso de edoxabán 60 mg al día, en comparación con warfarina, se asoció con tasas significativamente más bajas de EVC/ES, HIC y del resultado primario neto, y una reducción del 22% en los eventos cardiovasculares adversos mayores en los sujetos latinoamericanos. El beneficio del edoxabán 60 mg al día en relación con la warfarina para reducir el EVC hemorrágico fue incluso mayor en sujetos latinoamericanos que en sujetos no latinoamericanos, lo cual puede haber estado relacionado, en parte, con la alta tasa de EVC hemorrágico en los sujetos latinoamericanos tratados con warfarina.

La incidencia de episodios hemorrágicos graves, HIC y la combinación de sucesos hemorrágicos mortales o potencialmente mortales, también fueron menos frecuentes en el grupo de edoxabán 60 mg al día, en comparación con warfarina. Si bien el edoxabán 30 mg al día redujo aún más el sangrado, se consiguió a expensas de una pérdida de eficacia.

Los sujetos latinoamericanos con FA tuvieron tasas más altas de HIC y muerte que los sujetos no latinoamericanos, después del ajuste multivariado. Aunque las tasas de eventos fueron más altas, los resultados con edoxabán 60 mg al día frente a warfarina fueron, al menos, tan favorables en sujetos latinoamericanos como en sujetos no latinoamericanos, con una reducción aún mayor en el EVC hemorrágico en los sujetos latinoamericanos. El edoxabán representa una alternativa atractiva a la warfarina en estos pacientes latinoamericanos con FA, para prevenir la morbilidad y la mortalidad importantes relacionadas con el tromboembolismo arterial y el sangrado vinculado con el uso de anticoagulantes.

De este modo, en América Latina, donde las tasas de hemorragia y mortalidad fueron altas en pacientes tratados con warfarina, el edoxabán 60 mg al día representa una alternativa anticoagulante atractiva para los individuos con FA para reducir la morbilidad y la mortalidad.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/165101

4 - Importancia de los Anticoagulantes Orales Directos. Guías AHA/ACC 2019 para el Tratamiento de Pacientes con Fibrilación Auricular

January CT, Wann LS, Yancy CW y colaboradores

Circulation 2019;140:e125-e151

El propósito de este documento fue actualizar la 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. El alcance de esta actualización sobre fibrilación auricular (FA) incluye

revisiones de las secciones sobre anticoagulación, ablación con catéter, tratamiento de la FA que complica el síndrome coronario agudo y secciones nuevas sobre detección con dispositivos y pérdida de peso. Las áreas actualizadas se limitaron a aquellas para las que hayan surgido información nueva o indicaciones nuevas de la *Food and Drug Administration* (FDA). Aquí se presentan exclusivamente los datos referidos al tratamiento farmacológico anticoagulante.

Prevención del tromboembolismo

Tratamiento anticoagulante basado en el riesgo

(Modificado de la Sección 4.1.)

Selección de un régimen anticoagulante

(Modificado de la Sección 4.1.1.)

Texto introductorio. La FA valvular (FAV), en general se refiere a la FA en el contexto de una estenosis mitral moderada a grave o en presencia de una válvula mecánica, y tiene indicación de anticoagulación a largo plazo con warfarina. Por el contrario, la FA no valvular (FANV) no implica ausencia de valvulopatía, y sólo se excluye la estenosis mitral moderada a grave o la válvula mecánica. Los datos de metanálisis sugieren que, en pacientes con FANV, los anticoagulantes orales directos (ACOD) redujeron el evento vascular cerebral (EVC) y la embolia sistémica, en comparación con warfarina, pero con diferencias en el riesgo de hemorragia. En esta actualización se cambió “antitrombótico” por “anticoagulante”.

Texto de apoyo específico. 1) El edoxabán se estudió en un gran ensayo prospectivo aleatorizado, se comunicó que no fue inferior a la warfarina respecto a la prevención del EVC o embolismo sistémico, y se asoció con tasas significativamente más bajas de hemorragia y muerte por causas cardiovasculares. En el estudio ENGAGE-TIMI 48, la tasa de embolia sistémica y EVC fue del 1.5% con warfarina, en comparación con el 1.2% con 60 mg de edoxabán y 1.6% con 30 mg. La tasa de hemorragia mayor fue del 3.4% con warfarina, frente al 2.8% con 60 mg de edoxabán y del 1.6% con 30 mg.

2) La evidencia sobre ACOD frente a warfarina indica, al menos, la no inferioridad para el criterio de valoración combinado de EVC o embolia sistémica. Cuando se combinan con un perfil de seguridad superior, se recomiendan como terapia de primera línea.

4) Los pacientes con válvulas biológicas no se incluyeron en los estudios que validaron el puntaje CHA₂DS₂-VASc, por lo cual la información sobre el uso de este sistema es muy limitada.

5) El reemplazo valvular aórtico mecánico tiene recomendaciones aprobadas por la FDA de una razón internacional normalizada (RIN) de 1.5 a 2.0 (3 meses después del implante) junto con aspirina en

dosis bajas. 7) Los 4 ACOD aprobados por la FDA en la FA tienen una dosis definida por la función renal. El apixabán agrega consideraciones de dosificación adicionales de edad ≥ 80 años o peso ≤ 60 kg. El edoxabán no está aprobado para su uso en pacientes con insuficiencia renal o función renal en el límite superior. Además, en el caso de los inhibidores del factor Xa, debe controlarse ocasionalmente la función hepática. No se recomienda el uso de ACOD en pacientes con insuficiencia hepática grave.

12) El sexo femenino, como factor de riesgo, se evaluó en muchos estudios. La mayoría de ellos respaldan el concepto de que las mujeres con FA tienen mayor riesgo de EVC. Estudios recientes comunicaron que el sexo femenino, en ausencia de otros factores de riesgo, conlleva un bajo riesgo de EVC, similar al de los hombres. El exceso de riesgo para las mujeres fue especialmente evidente entre aquellas con ≥ 2 factores de riesgo de EVC no relacionados con el sexo; por lo tanto, el sexo femenino es un modificador de riesgo y depende de la edad. Agregar el sexo femenino a la puntuación CHA₂DS₂-VASc es importante en sujetos > 65 años o con ≥ 2 factores de riesgo de EVC no relacionados con el sexo.

13) Los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en etapa terminal, en diálisis, tienen mayor prevalencia de FA y otros factores de riesgo asociados con EVC y mayor riesgo de hemorragia. La warfarina, en estudios retrospectivos grandes, ofreció protección contra eventos cardiovasculares, sin aumentar el sangrado; sin embargo, en un metanálisis reciente, no ofreció una reducción en las muertes, los eventos isquémicos o el EVC, pero aumentó la incidencia de sangrado mayor. La información sobre apixabán (2.5 mg o 5 mg) en pacientes con FA e IRC en diálisis, en comparación con pacientes sanos, es limitada. La dosis de 2.5 mg dos veces al día produjo una exposición al fármaco comparable a 5 mg dos veces al día en pacientes con función renal conservada. Un ensayo reciente comparó apixabán (5 mg frente a 2.5 mg dos veces al día) y warfarina. Los que recibieron 5 mg tuvieron un riesgo menor de EVC o embolia que los tratados con 2.5 mg o con warfarina. La dosis estándar de apixabán se asoció con menor riesgo de muerte que las dosis bajas y warfarina, y hubo un riesgo menor de hemorragia mayor con apixabán que con warfarina.

15) Existe incertidumbre sobre la necesidad de la anticoagulación en hombres y mujeres con FA y puntaje CHA₂DS₂-VASc de 1 o 2, respectivamente. Estudios recientes investigaron el beneficio de la anticoagulación en pacientes con FA con un factor de riesgo de FA no relacionado con el sexo. Los autores encontraron que los pacientes no anticoagulados tuvieron mayor riesgo de eventos cardiovasculares graves durante el seguimiento. El uso de warfarina se asoció con un pequeño beneficio neto (medido como la reducción del EVC isquémico equilibrado con el aumento de la hemorragia intracraneal), en comparación con la ausencia de anticoagulación o



tratamiento antiagregante. Se necesitan estudios similares con ACOD.

16) El 50% de edoxabán se excreta por vía renal y se administra una vez al día; no se recomienda en pacientes con IRC en etapa terminal o en diálisis. En pacientes en diálisis, el dabigatrán y el rivaroxabán se asociaron con mayor riesgo de internación o muerte por hemorragia que con warfarina.

17) El RE-ALIGN fue un estudio de validación de dosis de dabigatrán *versus* warfarina que incluyó pacientes con una de las siguientes características: reemplazo de válvula mecánica dentro de los 7 días anteriores (población A) o reemplazo de válvula mitral mecánica (con válvula aórtica o sin ella) más de 3 meses antes de la aleatorización (población B). El ensayo se detuvo después que se inscribieron 252 pacientes debido a tasas inaceptables de eventos tromboembólicos y hemorrágicos en el grupo de dabigatrán. Según sus resultados, la presencia de una válvula mecánica se considera una contraindicación para todos los ACOD.

Opciones de anticoagulantes (Modificado de la Sección 4.2., "Opciones antitrombóticas")

Anticoagulantes orales sin vitamina K (Modificado de la Sección 4.2.2.2., "Nuevos anticoagulantes orales específicos").

La mayoría de los ACOD representan un avance en la seguridad terapéutica, en comparación con la warfarina, para la prevención del tromboembolismo en pacientes con FA; los ensayos demostraron que no son inferiores o superiores a la warfarina en la prevención de EVC o tromboembolismo y que reducen la hemorragia intracraneal. El apixabán puede tener menor riesgo de hemorragia (incluida la hemorragia intracraneal) y mayor eficacia para la prevención del EVC, mientras que el riesgo de hemorragia del rivaroxabán es comparable al de la warfarina. En otros estudios, el dabigatrán ininterrumpido tuvo un resultado más favorable que la warfarina en la ablación de la FA (ensayo RE-CIRCUIT). Con el uso prolongado, los ACOD (particularmente dabigatrán y rivaroxabán) pueden asociarse con menor riesgo de evolución adversa renal que la warfarina. En adultos mayores, el dabigatrán se asoció con menor riesgo de fracturas osteoporóticas que la warfarina. Están surgiendo datos sobre interacciones medicamentosas con los ACOD.

En la actualidad se dispone de pruebas comerciales para medir los niveles séricos de ACOD, pero los valores de referencia derivados de la literatura publicada son variables y no están bien correlacionados con la seguridad, la eficacia y los resultados clínicos.

Las indicaciones para la medición de los niveles séricos de ACOD pueden incluir: pacientes que requieren procedimientos quirúrgicos urgentes, determinar niveles séricos potencialmente tóxicos en pacientes con IRC o en diálisis, detección de posibles interacciones medicamentosas para orientar el ajuste de la dosis, evaluar la absorción de

fármacos en pacientes con obesidad grave y evaluar la adherencia.

Interrupción y anticoagulación puente

Texto de apoyo específico de la recomendación (nuevo o modificado).

2) El BRIDGE fue un estudio sobre tratamiento puente, frente a su ausencia, en pacientes con FANV que requirieron la interrupción periprocedimiento de la warfarina. La ausencia de tratamiento puente no fue inferior a la combinación con heparina de bajo peso molecular para la prevención del tromboembolismo arterial, y se encontró que disminuyó el riesgo de sangrado. La anticoagulación puente puede ser apropiada sólo en pacientes con riesgo tromboembólico muy alto.

3) Se encontró que el idarucizumab, un fragmento de anticuerpo monoclonal que se une al dabigatrán, normalizó rápidamente la hemostasia y redujo los niveles de dabigatrán circulante.

4) El andexanet alfa (factor de coagulación Xa [recombinante], inactivado-zhzo) es una proteína modificada recombinante de bioingeniería diseñada como antídoto contra inhibidores directos del factor Xa.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/165102

5 - Profilaxis Rutinaria del Tromboembolismo Venoso en Pacientes con COVID-19

Maatman T, Jalali F, Meagher A y colaboradores

Critical Care Medicine 2020; 1-8

La enfermedad por el nuevo coronavirus 2 (COVID-19, por su sigla en inglés) es causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (*severe acute respiratory syndrome* [SARS]-CoV-2). La pandemia actual afectó a más de 3 millones de personas en todo el mundo, con un índice de mortalidad de 6.9%.

La enfermedad grave por SARS-CoV-2 se caracteriza por insuficiencia respiratoria aguda, a menudo con necesidad de asistencia ventilatoria mecánica. Diversos estudios establecieron asociaciones entre los niveles aumentados de reactantes de fase aguda y marcadores de inflamación y COVID-19 grave. Asimismo, en pacientes con COVID-19 grave se observan diversas anomalías del sistema de la coagulación, con un estado de hipercoagulabilidad y protrombótico, y niveles significativamente aumentados de fibrinógeno y dímero-D. Los hallazgos en conjunto motivaron la hipótesis de que el estado protrombótico cumple un papel fisiopatogénico decisivo en la gravedad y la mortalidad de la COVID-19. De hecho, en un estudio de China, la anticoagulación profiláctica con heparinas de bajo peso molecular se asoció con índices significativamente

más bajos de mortalidad, en pacientes gravemente enfermos.

Asimismo, en estudios recientes *post mortem* se observaron trombosis microvasculares cardíacas y pulmonares en pacientes con COVID-19; la prevalencia de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con COVID-19 grave es del 25% al 27%. La tromboelastografía es una evaluación dinámica de las propiedades viscoelásticas de sangre entera, por la formación del coágulo y el proceso fibrinolítico; el procedimiento permite determinar de manera cuantitativa la cinética de la formación de los coágulos. En diversas situaciones clínicas, el estado de hipercoagulabilidad en la tromboelastografía se asocia con mayor riesgo de trombosis. No se dispone de estas mediciones para pacientes con COVID-19 grave. El objetivo del presente estudio fue determinar la frecuencia de TEV en pacientes con COVID-19 en estado crítico y establecer las vinculaciones entre el aumento de los marcadores de inflamación y la aparición de TEV.

Se incluyeron 109 pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio en tres hospitales académicos de Indianápolis; los pacientes presentaban COVID-19 muy grave y estaban internados en unidades de cuidados intensivos (UCI); 12 pacientes fueron sometidos a tromboelastografía. Todos los pacientes recibieron profilaxis del TEV con 5000 UI de heparina por vía subcutánea cada 8 horas, 40 mg diarios de enoxaparina, o 30 mg de enoxaparina dos veces por día. Los pacientes con COVID-19 moderada a grave recibieron, además, hidroxycloquina por vía oral y azitromicina por vía intravenosa. El síndrome de dificultad respiratoria aguda se definió según los criterios de Berlín.

El criterio principal de valoración fue la frecuencia de TEV. Se compararon las variables clínicas de evolución y de los parámetros de laboratorio, incluidos los marcadores de coagulación e inflamación, entre los pacientes que presentaron o no TEV. El estado de hipercoagulabilidad en la tromboelastografía se definió en presencia de 2 o más parámetros anormales.

Fueron analizados 109 pacientes con COVID-19 grave, internados en UCI; la edad promedio de los enfermos fue de 61 ± 16 años y el 57% era de sexo masculino.

El 69% de los enfermos ($n = 75$) fueron dados de alta, 7 pacientes (6%) permanecían internados en el momento del estudio y 27 enfermos (25%) fallecieron. Se diagnosticó TEV en 31 enfermos (28%), a los 8 ± 7 días después de la internación, incluidos dos pacientes con diagnóstico de TEV en el momento de la internación.

La presencia de niveles altos de dímero-D en el momento de la internación y los valores máximos

de dímero-D se asociaron con la aparición de TEV ($p < 0.05$); los niveles de dímero-D por encima de 2600 ng/ml predijeron la aparición de TEV, con un valor en el área bajo la curva de 0.760 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.661 a 0.858; $p < 0.0001$), sensibilidad de 89.7% y especificidad de 59.5%.

Doce pacientes (11%) fueron sometidos a tromboelastografía y en el 58% de ellos se constató un estado de hipercoagulabilidad. El índice calculado de coagulación fue de hipercoagulabilidad en el 50% de los enfermos sometidos a tromboelastografía.

En la presente serie de 109 enfermos con COVID-19 muy grave internados en tres instituciones de Indianápolis se comprobó una prevalencia extremadamente alta de TEV, a pesar de la indicación precoz de profilaxis con heparina. Los factores de riesgo de TEV fueron los niveles altos de dímero-D en el momento de la internación, y los niveles altos de dímero-D y el recuento bajo de plaquetas durante la internación en UCI. La tromboelastografía demostró un estado de hipercoagulabilidad en la mitad de los pacientes. Sin embargo, los índices de mortalidad fueron semejantes entre los pacientes que presentaron o no TEV.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/163886

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 Nº	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	Existen varios criterios para el diagnóstico de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, ¿cuál es la característica hemodinámica de la enfermedad?	A) Presión arterial pulmonar (PAP) media \geq 25 mm Hg y presión capilar pulmonar (PCP) \geq 15 mm Hg. B) PAP media \leq 25 mm Hg y PCP \leq 15 mm Hg. C) PAP media \geq 35 mm Hg y PCP \leq 15 mm Hg. D) PAP media \geq 25 mm Hg y PCP \geq 20 mm Hg. E) PAP media \geq 25 mm Hg y PCP \leq 15 mm Hg.
2	El CHA ₂ DS ₂ -VASc considera al sexo femenino como determinante de riesgo de evento vascular cerebral en pacientes con fibrilación auricular, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es correcta acerca del CHA ₂ DS ₂ -VASc?	A) Considera al sexo femenino como factor de riesgo aditivo. B) Considera al sexo femenino como factor de protección respecto al riesgo. C) Le da la misma jerarquía que el puntaje CHADS ₂ . D) No considera al sexo femenino como determinante de riesgo. E) Sólo lo considera en mujeres mayores de 80 años.
3	¿Cuáles fueron las estrategias de anticoagulación evaluadas en el estudio ENGAGE AF-TIMI 48?	A) Dosis bajas de edoxabán en comparación con warfarina. B) Dosis altas de edoxabán en comparación con warfarina. C) Dos regímenes de dosis de edoxabán en comparación con apixabán. D) Dos regímenes de dosis de edoxabán en comparación con warfarina. E) Dosis bajas de edoxabán comparadas con rivaroxabán.
4	¿Qué se entiende por fibrilación auricular valvular (FAV)?	A) Se refiere, en general, a la fibrilación en el contexto exclusivo de una estenosis mitral leve a moderada. B) Se refiere, en general, a la fibrilación en el contexto exclusivo de una válvula protésica. C) Se refiere, en general, a la fibrilación en el contexto de una estenosis mitral moderada a grave o en presencia de una válvula mecánica. D) Se refiere, en general, a la fibrilación en el contexto exclusivo de una estenosis mitral moderada a grave. E) Se refiere, en general, a la fibrilación en el contexto exclusivo de una estenosis mitral de cualquier gravedad o con antecedentes de valvuloplastia mitral.
5	¿Cuáles son los factores que predicen la aparición de episodios de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con COVID-19 grave, internados en unidades de cuidados intensivos?	A) Los niveles altos de dímero-D durante la internación. B) Los niveles altos de dímero-D en el momento de la internación. C) El recuento bajo de plaquetas durante la internación. D) Todos ellos. E) Depende de la profilaxis precoz con heparina.

Respuestas correctas

TM Nº	Respuesta	Fundamento	Opción
1	PAP media $>$ 25 mm Hg y PCP $<$ 15 mm Hg.	Las complicaciones a largo plazo de la embolia pulmonar varían desde un aumento leve de la disnea de esfuerzo hasta síntomas en reposo con hipertensión pulmonar grave e insuficiencia ventricular derecha. La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica ocurre en aproximadamente el 3% de los pacientes dentro de los 2 años de la embolia pulmonar sintomática. Su diagnóstico se basa en el <i>mismatch</i> ventilación/perfusión (u oclusión arterial pulmonar crónica o estenosis angiografía por tomografía), después de 3 o más meses de anticoagulación, con una PAP media \geq 25 mm Hg y una PCP \leq 15 mm Hg.	E
2	Considera al sexo femenino como factor de riesgo aditivo.	En 2010 se publicó el CHA ₂ DS ₂ -VASc, cuyo objetivo fue reducir el número de pacientes en riesgo intermedio e identificar mejor a aquellos con riesgo bajo que el CHADS ₂ . Reconoce el papel del sexo femenino como factor de riesgo aditivo, con 1 punto en su escala de riesgo, el sexo femenino no estaba contemplado en el CHADS ₂ .	A
3	Dos regímenes de dosis de edoxabán en comparación con warfarina.	El estudio ENGAGE AF-TIMI 48 evaluó dos regímenes de dosis de edoxabán, en comparación con warfarina, en sujetos con fibrilación auricular y riesgo moderado a alto de evento vascular cerebral.	D
4	Se refiere, en general, a la fibrilación en el contexto de una estenosis mitral moderada a grave o en presencia de una válvula mecánica.	La FAV, en general, se refiere a la FA en el contexto de una estenosis mitral moderada a grave o en presencia de una válvula mecánica. Por el contrario, la FA no valvular no implica ausencia de valvulopatía, sólo se excluye la estenosis mitral moderada a grave o la válvula mecánica.	C
5	Todos ellos.	A pesar de la profilaxis temprana con heparinas, los pacientes con COVID-19 grave tienen un riesgo extremadamente alto de TEV; mediante tomografía se comprobó un estado de hipercoagulabilidad en la mitad de los enfermos. Los niveles de dímero-D y el recuento de plaquetas son factores predictivos de TEV.	D

Estimado Dr. (a)
MENARINI MÉXICO, pone a su
disposición



Lixiana[®]
edoxaban



Caja con 28 tabletas 60 mg



Caja con 28 tabletas 30 mg



Clave de IPP: 183300404N0021



Reg. No. 017M2020 SSA IV

 **MENARINI**
MÉXICO

Tratamiento a la medida de su paciente hipertenso con base en **Olmesartán** ^(1,2)



1 vez
al día ^(3,4,5,6)

Openvas®

Olmesartán

Olmesartán	Tabletas
20 mg	14
40 mg	14

Openvas Co®

Olmesartán - Hidroclorotiazida

Olmesartán	HCTZ	Tabletas
20 mg	12.5 mg	28
40 mg	12.5 mg	14 y 28

Maxopress®

Olmesartán - Amlodipino

Olmesartán	Amlodipino	Tabletas
40 mg	5 mg	14
40 mg	10 mg	14

Avirena®

Olmesartán / Amlodipino / Hidroclorotiazida

Olmesartán	Amlodipino	HCTZ	Tabletas
20 mg	5 mg	12.5 mg	28
40 mg	5 mg	12.5 mg	14 y 28
40 mg	10 mg	12.5 mg	14 y 28

Árbol Olmesartán

Menarini México



IPPA Openvas



IPPA Openvas Co



IPPA Maxopress



IPPA Avirena

IPPA Openvas: <https://www.actuamed.com.mx/sites/default/files/asset/HTML/openvas.html>

IPPA Openvas Co: <https://www.actuamed.com.mx/sites/default/files/asset/HTML/openvasco.html>

IPPA Maxopress: <https://www.actuamed.com.mx/sites/default/files/asset/HTML/maxopress.html>

IPPA Avirena: <https://www.actuamed.com.mx/sites/default/files/asset/HTML/avirena.html>



1. Volpe M, et al. Triple Combination Therapies Based on Olmesartan: A Personalized Therapeutic Approach to Improve Blood Pressure Control. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. Published online 12 Junio 2017 2. Volpe M, et al. Personalised Single-Pill Combination Therapy in Hypertensive Patients: An Update of a Practical Treatment Platform. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2017;24:463-472. 3. Openvas® IPP-A A. Menarini México S.A. de C.V. Reg. No. 004M2012 SSA IV Clave 183300415N0107. 4. Openvas Co® IPP-A A. Menarini México S.A. de C.V. Reg. No. 005M2012 SSA IV Clave 193300415U0005. 5. Maxopress® IPP-A A. Menarini México S.A. de C.V. Reg. No. 119M2012 SSA IV Clave 163300423B0092. 6. Avirena® IPP-A A. Menarini México S.A. de C.V. Reg. No. 451M2015 SSA IV Clave 183300415N0106. Código del material: MCP-MX-OLME-AMP-1-2020 No. Entrada SSA: 203501202C0034