

Dirección, Fuentes científicas .....	3
--------------------------------------	---

## Informes destacados

### Reseñas

<b>1 - Tromboembolismo Venoso en la COVID-19</b> <i>Schulman S, Hu Y, Konstantinides S</i> <i>Thrombosis and Haemostasis</i> . 2020 Dic;120(12):1642-1653.....	4
<b>2 - Abordaje de las Comorbilidades en la Insuficiencia Cardíaca: Hipertensión, Fibrilación Auricular y Diabetes</b> <i>Bavishi A, Patel RB</i> <i>Heart Failure Clinics</i> . 2020 Oct;16(4):441-456.....	6
<b>3 - Edoxabán e Interacciones Farmacológicas: De la Farmacología a la Práctica Clínica</b> <i>Corsini A, Ferri N, Proietti M, Boriani G</i> <i>Drugs</i> . 2020 Jul;80(11):1065-1083 .....	7

### Originales

<b>4 - Arritmias Cardíacas en Pacientes con COVID-19 muy Grave</b> <i>Wetterslev M, Jacobsen P, Perner A y colaboradores</i> <i>Acta Anaesthesiologica Scandinavica</i> . 2021 Feb.....	10
<b>5 - Vacunas contra SARS-CoV-2 y Trombocitopenia Trombótica Inmune</b> <i>Cines D, Bussel J</i> <i>New England Journal of Medicine</i> . 2021 Abr.....	10
Contacto directo .....	12
Autoevaluaciones de la lectura .....	13
Respuestas correctas .....	14



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



**Lixiana**<sup>®</sup>



Reg. No. 017M2020 SSA IV



Caja con 28 tabletas 60 mg



Caja con 28 tabletas 30 mg



Clave de IPP: 183300404N0021



**MENARINI**  
MÉXICO

No. de Cofepris: 203300202C5008



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 Martiño†, 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 2, Número 4,  
Abril 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	Julietta 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  
Journal 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 - Tromboembolismo Venoso en la COVID-19

Schulman S, Hu Y, Konstantinides S

Department of Medicine, Thrombosis and Atherosclerosis Research Institute, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canadá

[Venous Thromboembolism in COVID-19]

**Thrombosis and Haemostasis.** 2020 Dic;120(12):1642-1653

*Una de las características especiales de la COVID-19 es la propensión a producir tromboembolismo venoso. La tromboinflamación parece desempeñar un papel destacado en la patogenia. En este documento se revisan algunos mecanismos en la patogénesis y se discuten algunos marcadores hematológicos, y su utilidad como factores de riesgo para tromboembolismo venoso. También se analizan la profilaxis y el tratamiento de esta complicación.*

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés) se asocia con alto riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), con una incidencia aproximada del 20%, especialmente en los individuos que se encuentran en estado crítico. Un metanálisis que incluyó 1783 pacientes graves comunicó una tasa de diagnóstico promedio del 12.7%. Se recomienda evaluar los factores de riesgo para TEV, con el fin de facilitar la prevención e instalar el tratamiento anticoagulante más eficaz.

#### Patogenia en la COVID-19

Esta enfermedad parece producir una interacción entre trombosis e inflamación, que da como resultado un estado de hipercoagulabilidad. El virus ingresa al epitelio alveolar a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), con liberación de citoquinas y quimioquinas, que, además, conduce a la activación de células epiteliales, monocitos y neutrófilos. De manera alternativa, las células endoteliales pueden infectarse directamente, con la activación y disfunción consecuente, que desencadena la cascada de coagulación, con generación de trombina y coágulos de fibrina. La activación de la vía de señalización de los receptores activados por plaquetas y proteasas durante el proceso, estimula aún más la inflamación, con un estado altamente proinflamatorio, lesiones de coagulación local y trombosis macrovascular y microvascular. Se informó que algunos pacientes con infección grave expresan anticuerpos antifosfolípidos, con mayor riesgo de

trombosis. También se comunicó que la mayoría de los enfermos infectados presentaban linfopenia, especialmente reducción de las células CD4+, más evidente en pacientes graves.

Los factores de riesgo de TEV incluyen edad avanzada, obesidad, inmovilización, tabaquismo o comorbilidades (antecedentes de TEV, enfermedad renal crónica, tumor maligno e insuficiencia cardíaca o respiratoria). Se informó que los hombres, tanto blancos como afroamericanos, con COVID-19 pueden tener mayor estado hipercoagulable. La hipoxia, la sepsis, la preeclampsia y la infección posparto también son factores de riesgo comunes de TEV en pacientes con COVID-19. Es decir, todas las etiologías que conducen a hemoconcentración, reología sanguínea lenta y aumento de la viscosidad contribuyen a la generación de TEV.

La alteración de los marcadores de coagulación se asocian con mal pronóstico; el dímero-D y los productos de degradación del fibrinógeno se ven aumentados significativamente en las personas que fallecen. En aquellas con TEV, además del aumento del dímero-D, también se altera la relación entre neutrófilos y linfocitos, el recuento de linfocitos, el nivel de lactato deshidrogenasa y el tiempo de protrombina, entre otros. Un aumento significativo del dímero-D es un signo de activación de la coagulación y la fibrinólisis, y un buen indicador para identificar poblaciones de alto riesgo con TEV, que puede utilizarse como prueba de alta sensibilidad, pero con baja especificidad, para la detección de un proceso trombótico activo. Debe tenerse en cuenta que el dímero-D también puede estar elevado en otras afecciones, como el embarazo, el posoperatorio, la neoplasia maligna y la sepsis.

#### Profilaxis del TEV

Los primeros informes sobre la enfermedad comunicaron alta incidencia de TEV en pacientes internados. En una revisión de 20 estudios, se observó gran variabilidad en la incidencia, que osciló entre el 3.3% y el 100%. La incidencia más alta (100% tenía embolia pulmonar [EP]) se observó en un estudio de autopsia, si bien en otra investigación de autopsia la incidencia fue del 58%. En nueve estudios sin autopsia la incidencia varió entre el 15% y el 85%.

Si bien existen modelos de predicción de riesgo de uso común (Geneva, Padua, IMPROVEDD e IMPROVE), en general, se puede concluir que todos los pacientes internados califican para la profilaxis del TEV.

La gran mayoría de los trabajos sobre profilaxis en la COVID-19 utilizaron heparina de bajo peso



Información adicional en [www.siic.salud.com](http://www.siic.salud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

molecular (HBPM), con ventajas respecto a la heparina no fraccionada (HNF), como administración de una inyección al día, farmacocinética más predecible con menos unión a las proteínas plasmáticas, particularmente a los reactantes de fase aguda, y menor riesgo de trombocitopenia inducida por heparina. Es probable que algunos antivirales (lopinavir y ritonavir) y la azitromicina aumenten los niveles de los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K (NOAC).

Se menciona la rareza relativa de la trombosis venosa profunda (TVP) en comparación con los defectos de llenado que se encuentran frecuentemente en los vasos pulmonares; se especula que una dosis profiláctica de HBPM protege contra la TVP, pero ni esta ni la dosis terapéutica podrían ser eficaces en la prevención de trombos pulmonares causados por la inflamación grave y el daño vascular. Los datos no apoyan la utilización de dosis más altas de anticoagulante que las que se usan habitualmente para otros pacientes.

En ausencia de resultados de ensayos aleatorizados, y principalmente datos de pequeños estudios observacionales, es obvio que aún no se formularon guías formales de práctica clínica. Los documentos de orientación o de toma de posición coinciden en que prácticamente todos los pacientes internados deben recibir profilaxis, preferiblemente con HBPM, con excepción ante un alto riesgo hemorrágico, en cuyo caso se aconseja profilaxis mecánica. La mayoría no sugiere anticoagulación terapéutica en ningún paciente, a menos que se diagnostique TEV. El beneficio de la profilaxis posterior al alta parece dudoso, al menos para la mayoría de los pacientes.

### Tratamiento del TEV

La anticoagulación es el pilar del tratamiento en todos los pacientes con TEV agudo. Especialmente en la EP, las guías enfatizan iniciar la anticoagulación ante la sospecha clínica en pacientes con probabilidad clínica alta o intermedia. Si se prefiere la vía parenteral, la primera elección es la HBPM subcutánea, mientras que el fondaparinux subcutáneo o la infusión intravenosa de HNF pueden usarse como alternativas. En la mayoría de los países, la infusión de HNF solo se prefiere en el caso de inestabilidad hemodinámica (EP de alto riesgo) y necesidad de tratamiento urgente de reperfusión, en pacientes con obesidad extrema o función renal gravemente reducida. En aquellos con TVP, y en la mayoría de los pacientes con EP hemodinámicamente estables, la anticoagulación también puede iniciarse por vía oral con un NOAC; se prefieren estos (apixabán, rivaroxabán, edoxabán o dabigatrán) a los antagonistas de la vitamina K (AVK) para el tratamiento oral crónico y la profilaxis secundaria. No se recomiendan, o están formalmente contraindicados, los NOAC en la insuficiencia renal grave, en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y durante el embarazo y la lactancia.

En pacientes con COVID-19 se deben considerar varios aspectos importantes de la enfermedad. Tanto

el riesgo de alteraciones de la coagulación como el de TEV aumentan con la gravedad de la infección. Por tanto, en pacientes con TEV (particularmente EP aguda), el inicio de la anticoagulación por vía parenteral parece preferible para la mayoría; la transición a un NOAC puede tener lugar en la fase de recuperación. La presencia frecuente de anticuerpos antifosfolípidos, particularmente en pacientes en estado crítico, es un hecho alarmante, cuya relevancia permanece oscura. Hasta que no se disponga de más información, persiste la incertidumbre sobre la utilidad de su búsqueda rutinaria antes del inicio del tratamiento con un NOAC, en vista de las preocupaciones sobre la eficacia y seguridad de estos fármacos en este contexto. Parece prudente realizar pruebas de anticuerpos antifosfolípidos iniciales y (en el caso de positividad) de seguimiento en pacientes críticamente enfermos en la fase aguda, en particular cuando se prevé el cambio de un anticoagulante a un NOAC.

En el contexto de la COVID-19, los AVK son una opción menos atractiva, con la excepción de pacientes con válvulas protésicas mecánicas o síndrome antifosfolipídico.

Se recomienda la trombólisis/fibrinólisis intravenosa sistémica como tratamiento de reperfusión de primera línea en la EP aguda e inestabilidad hemodinámica (EP de alto riesgo). En el caso de contraindicaciones para la trombólisis o falta de efecto de esta, la embolectomía quirúrgica de emergencia y el tratamiento dirigido por catéter representan opciones de rescate. En el otro extremo, los pacientes con EP de bajo riesgo deben ser considerados para el alta precoz y la continuación del tratamiento anticoagulante ambulatorio.

El uso dirigido de fibrinolíticos como la alteplasa, preferiblemente en nebulización, parece digno de mayor investigación; por otro lado, los riesgos hemorrágicos del tratamiento fibrinolítico sistémico excluyen su uso más amplio en el contexto de la COVID-19 más allá de la indicación de EP de alto riesgo.

### Conclusión

El SARS-COV-2 promueve una fuerte respuesta inflamatoria con liberación de citoquinas, quimioquinas y activación celular. Por medio de interacciones entre inflamación, activación del complemento y coagulación, se genera un estado de hipercoagulabilidad. La incidencia de TEV varía ampliamente entre los estudios. Si bien pueden utilizarse modelos de evaluación de riesgos, los pacientes gravemente enfermos deben recibir quimioprofilaxis o, en el caso de alto riesgo de hemorragia, profilaxis mecánica; hasta ahora casi no hay evidencia que respalde la profilaxis con dosis terapéuticas de heparina. Algunas opiniones apoyan la profilaxis ambulatoria del TEV. El papel de los agentes fibrinolíticos, particularmente en forma nebulizada, merece ser investigado más a fondo.

## 2 - Abordaje de las Comorbilidades en la Insuficiencia Cardíaca: Hipertensión, Fibrilación Auricular y Diabetes

Bavishi A, Patel RB

Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, EE.UU.

[Addressing Comorbidities in Heart Failure: Hypertension, Atrial Fibrillation, and Diabetes]

**Heart Failure Clinics.** 2020 Oct;16(4):441-456

*La hipertensión arterial, la fibrilación auricular y la diabetes son comorbilidades asociadas frecuentemente con la insuficiencia cardíaca, que alteran la evolución de estos enfermos. El tratamiento óptimo de los pacientes con estas comorbilidades es fundamental para un mejor pronóstico.*

La insuficiencia cardíaca (IC) ocasiona una carga sustancial para el sistema de salud. La prevalencia creciente no puede atribuirse completamente a mayor incidencia, ya que esta se mantuvo relativamente estable debido a mejoras importantes en la prevención y el tratamiento de los síndromes coronarios agudos. El envejecimiento de la población, junto con los avances en el tratamiento de la IC, probablemente contribuya de manera clave al aumento de la prevalencia. Se produjo un aumento en la proporción de pacientes con IC con fracción de eyección (FE) conservada (ICFEC). Varias comorbilidades, incluida la hipertensión arterial (HTA), la fibrilación auricular (FA) y la diabetes, no solo se asocian con la IC, sino que también pueden estar relacionadas con peor evolución clínica. En esta revisión, los autores describen la epidemiología específica de la IC, las estrategias de tratamiento y las direcciones futuras de la investigación en estas tres comorbilidades.

### Hipertensión arterial

Según la definición de 2017 del *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)*, más de 103 millones de personas en los EE.UU. padecen HTA. Según el *Framingham Heart Study*, la HTA precedió a la aparición de IC en el 91% de todos los pacientes con IC de reciente diagnóstico, en un seguimiento a 20 años. Los hombres y mujeres hipertensos tienen 2 y 3 veces mayor riesgo de evolucionar a IC, respectivamente, en comparación con los sujetos normotensos.

La clasificación de la IC del ACC/AHA incluye 4 categorías basadas en la presencia o ausencia de factores de riesgo, cardiopatía estructural o síntomas. El estadio A incluye a las personas con factores de riesgo para IC, el estadio B indica la presencia de cardiopatía estructural, el estadio C representa a aquellos con síntomas de IC y el estadio D indica IC refractaria. Además del asesoramiento sobre el estilo de vida, las guías recomiendan un objetivo de presión arterial (PA) de menos de 130/80 mm Hg en las personas con mayor riesgo de IC (estadio A), según los resultados del estudio

SPRINT, que demostró reducción en la incidencia de IC en los participantes que alcanzaron ese objetivo. En general, la meta óptima de PA en el contexto de IC no fue establecida. Las guías extienden la recomendación de PA sistólica menor de 130 mm Hg a los pacientes con IC en estadio C, independientemente de la FE. Estas recomendaciones se basan principalmente en los resultados del ensayo SPRINT, con el reconocimiento de que esta evidencia no fue específicamente generada a partir de pacientes con IC.

Se requiere más investigación para determinar el objetivo ideal de PA en los pacientes con IC en estadio C, lo cual es particularmente importante dada la aparente paradoja entre la PA y el pronóstico en la IC con FE reducida (ICFER). Respecto al tratamiento antihipertensivo específico en la prevención de la IC, la clortalidona se asoció con reducción del riesgo, en comparación con la amlodipina, en el ensayo ALLHAT. El efecto antihipertensivo del sacubitril-valsartán, un inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisina, es más fuerte que los bloqueadores del receptor de angiotensina o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina solos, por lo tanto, sería particularmente eficaz en la reducción del riesgo de IC en aquellos en alto riesgo. El tratamiento de la HTA se basa en el mismo principio que establece la guía sobre ICFER, esto es inicio oportuno y titulación de la farmacoterapia a las dosis objetivo.

### Fibrilación auricular

Se observa un incremento constante de la FA, tanto en la incidencia como en la prevalencia, el cual se atribuye tanto al aumento en la prevalencia de los factores de riesgo de FA (diabetes y obesidad) como a la mayor conciencia y detección de la arritmia. La FA y la IC comparten varios factores de riesgo subyacentes. Numerosos estudios demostraron que los pacientes con FA e IC tienen peor evolución a corto y a largo plazo que cualquiera de las dos afecciones por sí solas.

El abordaje de la FA en pacientes con IC depende de varios factores, entre ellos lo agudo de cada trastorno, el grado de descompensación de la IC, la función ventricular izquierda y la presencia de otras anomalías cardíacas.

En el contexto de la IC aguda descompensada con FA concomitante y frecuencia cardíaca (FC) elevada, los objetivos primarios deben ser la descompensación y la reducción de la FC. En pacientes con ICFER, se deben evitar los bloqueadores cálcicos no dihidropiridínicos. La amiodarona y la digoxina pueden ser terapias apropiadas hasta obtener la mejoría, para luego iniciar betabloqueadores. En pacientes con ICFEC, los bloqueadores cálcicos no dihidropiridínicos o los betabloqueadores pueden ser útiles para controlar de forma aguda la FC. Si la FA es el desencadenante de la descompensación, se puede optar por el control del ritmo.

En el contexto crónico, la decisión de una estrategia de control de la frecuencia o del ritmo es multifacética y debe basarse en discusiones con los pacientes, junto con la evaluación de la FE. Los fármacos antiarrítmicos (FAA) tienen eficacia limitada para el control del ritmo.

El ensayo AF-CHF no demostró reducción significativa de la mortalidad cardiovascular con control del ritmo, en comparación con el control de la frecuencia, en pacientes con ICFER. Además, el estudio DIAMOND-CHF, que comparó dofetilida con placebo en estos enfermos, no mostró mejora en la mortalidad.

En pacientes con ICFER, varios estudios pequeños comunicaron una mejora en la capacidad de ejercicio, la calidad de vida y la función ventricular izquierda con ablación por catéter, aunque los datos son limitados. Los resultados del ensayo CASTLE-AF demostraron que, en pacientes con FA e ICFER sintomática, la ablación se asoció con reducción significativa de la mortalidad y la internación por IC, mayor mejoría de la FE del ventrículo izquierdo (FEVI) y mantenimiento a largo plazo del ritmo sinusal. Respecto al enfoque de la FA en pacientes con ICFER, los datos son aún más limitados. Se debe tratar enérgicamente la apnea obstructiva del sueño, la obesidad y la diabetes. En poblaciones específicas, como en aquellas con miocardiopatía restrictiva o hipertrófica, deben seguirse estrategias intensivas para el control del ritmo. Finalmente, en ausencia de contraindicaciones, todos los pacientes deben ser anticoagulados.

Se necesitan más investigaciones para identificar qué pacientes se beneficiarían de la ablación de las venas pulmonares, en comparación con el control invasivo de la frecuencia mediante la ablación del nódulo auriculoventricular con estimulación posterior.

## Diabetes

Dada la incidencia relativamente estable de la diabetes, el aumento de la prevalencia observada se debe a una combinación de envejecimiento de la población, aumento de la obesidad, aumento espectacular de los casos de diabetes en niños y adolescentes y mejor atención médica. Las personas con diabetes tienen un riesgo de 2 a 4 veces mayor de presentar IC, más elevado en mujeres y adultos más jóvenes.

Debido a que la *Food and Drug Administration* exige que se establezca la seguridad cardiovascular de las nuevas terapias hipoglucemiantes, se realizaron numerosos ensayos clínicos, que revelaron beneficios cardiovasculares de ciertos tratamientos en el contexto de la IC. Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) redujeron las internaciones por IC en pacientes con riesgo cardiovascular moderado a alto. Más recientemente, un inhibidor específico del SGLT2, la dapagliflozina, demostró reducciones sustanciales en la mortalidad cardiovascular y las internaciones por IC en personas con ICFER, en el ensayo DAPA-HF.

En la actualidad, la terapia hipoglucemiante de primera línea presenta controversias. Dado el beneficio de los inhibidores del SGLT2, algunas sociedades médicas recomiendan el inicio simultáneo de estos agentes con metformina. Según la *American Diabetes Association*, la metformina todavía se considera como el tratamiento de primera elección.

Los autores favorecen el inicio con inhibidores del SGLT2, independientemente de la fracción de eyección. No existen datos que apoyen el control intensivo de la glucemia para reducir el riesgo de IC. La asociación entre

valores de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) y mortalidad por IC generalmente tiene forma de U, con un nadir de riesgo en HbA<sub>1c</sub> del 7% al 8%.

El dogma acerca de que la metformina sea la terapia de primera línea en todos los diabéticos puede ser objeto de revisión. De hecho, en la ICFER se puede argumentar que los inhibidores del SGLT2 deberían ser el tratamiento de elección por la reducción del riesgo cardiovascular. En opinión de los autores, es imperativo que los cardiólogos asuman un papel más activo en el tratamiento de la diabetes, incluida la prescripción de nuevas terapias hipoglucemiantes basadas en la evidencia.

## Conclusión

La IC representa una carga creciente para los sistemas de atención médica en todo el mundo. En esta revisión, los autores abordan 3 comorbilidades estrechamente asociadas con la IC, como son la HTA, la FA y la diabetes. La identificación y el tratamiento oportunos de estas comorbilidades son fundamentales en todo el espectro de la enfermedad. La implementación de modificaciones en el estilo de vida y el alivio de las barreras socioeconómicas para la atención médica continúan como punto crítico para los médicos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/166966](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/166966)

## 3 - Edoxabán e Interacciones Farmacológicas: De la Farmacología a la Práctica Clínica

Corsini A, Ferri N, Proietti M, Boriani G

Università degli Studi di Milano, Milán; Università di Padova, Padua, Italia

[*Edoxaban and the Issue of Drug-Drug Interactions: From Pharmacology to Clinical Practice*]

Drugs. 2020 Jul;80(11):1065-1083

*A pesar de un número limitado de interacciones, algunos inhibidores o inductores potentes de la glucoproteína-P y de las enzimas metabolizadoras de fármacos pueden afectar la concentración de edoxabán. No obstante, dada la pequeña propensión a la interacción de este agente, su uso representa una decisión clínica aceptable en la mayoría de los casos.*

Muchos organismos regulatorios aprobaron cuatro anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K (NOAC) para uso clínico, con utilización creciente en el tratamiento de la fibrilación auricular no valvular y el tromboembolismo venoso.

Esta nueva clase de fármacos constituye un tratamiento eficaz, con mejor perfil de seguridad en comparación con los antagonistas de la vitamina K. Esta revisión se centra en las interacciones farmacológicas del edoxabán.

## Características farmacodinámicas y farmacocinéticas del edoxabán

El edoxabán es un inhibidor oral, selectivo, directo y reversible del factor de coagulación X

activado. Se absorbe rápidamente después de su administración oral, con un tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima de 1 a 2 horas, y una biodisponibilidad del 62%. Su absorción ocurre predominantemente en el intestino delgado proximal y es limitada en el colon (13%), sin modificación significativa por la ingesta de alimentos.

La absorción depende del sistema intestinal de la glucoproteína-P, un transportador de salida que se expresa principalmente en la membrana apical/luminal del epitelio del intestino delgado, los hepatocitos y los túbulos renales proximales, entre otros. Esta glucoproteína puede limitar la exposición sistémica de varios xenobióticos al disminuir la absorción intestinal y aumentar la excreción renal y biliar.

La unión a las proteínas plasmáticas es relativamente baja, mientras que el metabolito M-4 se une aproximadamente en un 80%. Se elimina principalmente por orina y por secreción biliar, con una vida media de entre 10 y 14 horas. La exposición a edoxabán es mayor en pacientes con depuración de creatinina superior a 90 ml/min, por lo cual la *Food and Drug Administration* recomendó no utilizarlo en pacientes con depuración > 95 ml/min, posición no seguida por otras agencias regulatorias.

En plasma se detectaron seis metabolitos (M-1, M-2, M-4, M-5, M-6 y M-8) y un glucurónido (M-3), el principal es el M-4. Tres de los metabolitos (M-4, M-6 y M-8) tienen actividad anticoagulante, sin embargo, debido a la baja concentración plasmática y la alta unión a proteínas, no se espera que el más abundante, M-4, contribuya significativamente a la actividad farmacológica. La eliminación dependiente del sistema enzimático citocromo P450 CYP3A4 participa de forma marginal en la depuración hepática de edoxabán.

### Interacciones farmacológicas

Una inhibición fuerte de la glucoproteína-P puede aumentar la absorción y exposición de los NOAC, por otro lado, su inducción podría reducirla, con disminución del efecto terapéutico. Debido al escaso metabolismo del fármaco por CES1, CYP3A4 y glucuronidación, es poco probable que los inhibidores o inductores de estas enzimas participen en interacciones clínicamente relevantes.

### Fármacos cardiovasculares

El verapamilo, la quinidina, la dronedarona y la amiodarona son inhibidores potentes de la glucoproteína-P, mientras que la digoxina y la atorvastatina son sustratos. Los inhibidores aumentaron el área bajo la curva (ABC) del edoxabán en aproximadamente un 50%, mientras que la digoxina o la atorvastatina tuvieron efectos relativamente menores sobre su farmacocinética. La amiodarona se asoció con aumento significativo de los niveles de edoxabán, si bien no se observó diferencias en el criterio de valoración de

eficacia y de seguridad, aunque se produjo aumento de la hemorragia no grave clínicamente relevante, en comparación con la warfarina. Con la quinidina y el verapamilo se observó aumento de la exposición, pero estas interacciones por sí solas no se consideraron clínicamente relevantes. No se recomienda ninguna acción con atorvastatina y digoxina. La exposición al fármaco en pacientes con insuficiencia renal moderada que reciben inhibidores potentes de la glucoproteína-P podría aumentar, por tanto, en presencia de depuración de 30 a 50 ml/min, mientras que la quinidina o el verapamilo pueden aumentarla significativamente. Se sugiere la reducción de la dosis de edoxabán en caso de tratamiento con dronedarona; sin reducirla, pero con precaución, con amiodarona, quinidina y verapamilo, y ninguna acción con digoxina.

La aspirina en dosis de 100 mg no altera la farmacocinética del edoxabán, mientras que 325 mg aumenta su exposición en alrededor del 30%. La administración de edoxabán con 100 mg y 325 mg de aspirina resultó en un efecto aproximadamente aditivo de los agentes administrados solos, lo que sugiere una interacción farmacodinámica potencial. El análisis de subgrupos del estudio ENGAGE AF-TIMI 48 observó que el tratamiento antiagregante único junto a un anticoagulante, tenía un riesgo similar de embolia sistémica y tasas más altas de sangrado que aquellos que no recibieron el antiagregante.

Varias estatinas interactúan con la glucoproteína-P y el CYP450, como sustratos o inhibidores. La atorvastatina, la lovastatina y la simvastatina inhiben o compiten con el transporte de fármacos mediado por la glucoproteína, y son metabolizadas por CYP3A4, lo que puede ocasionar mayor absorción de NOAC. Asociado con la lovastatina, el dabigatrán se relacionó con mayor riesgo de hemorragia grave. Se pueden predecir efectos similares con el edoxabán.

La farmacocinética del edoxabán no se afecta por la atorvastatina. La ravastatina y la rosuvastatina tienen una participación limitada en el metabolismo del CYP3A4, mientras que la fluvastatina se metaboliza por el CYP2C9.

El único fibrato que podría alterar la exposición a edoxabán es el fenofibrato, debido a la posible inhibición de la glucoproteína-P, aunque esta interacción puede no ser clínicamente relevante.

### Antibióticos y fármacos antimicóticos

La eritromicina, la claritromicina, la rifampicina, el ketoconazol, el fluconazol y el posaconazol pueden alterar las concentraciones de NOAC al interferir con la glucoproteína-P y el CYP3A4. La eritromicina redujo la depuración del edoxabán en aproximadamente un 47%, lo que se tradujo en un aumento significativo en la exposición. La rifampicina es uno de los inductores más importantes del CYP3A4/5 y la glucoproteína; su uso simultáneo puede dar lugar a disminución de la exposición al edoxabán. Sin embargo, el aumento concomitante de los metabolitos M-4 y M-6 condujo a un efecto neutral final. El metronidazol aumenta la concentración plasmática y la toxicidad de varios



sustratos del CYP3A4 y no actúa como inhibidor de la glucoproteína-P, por lo cual los autores no recomiendan el ajuste de dosis. Los antifúngicos itraconazol, ketoconazol y voriconazol son potentes inhibidores de la glucoproteína y el CYP3A4, lo que sugiere una posible interacción farmacológica con los NOAC, incluido el edoxabán.

### **Antineoplásicos e inmunomoduladores**

Los datos sobre el uso de NOAC en pacientes con cáncer son muy limitados. Dada la evidencia proporcionada por el estudio *Hokusai VTE Cancer* y la opinión de expertos, el uso de edoxabán podría ser una buena opción en caso de tratamiento con antimitóticos (paclitaxel, docetaxel, vincristina), inhibidores de la topoisomerasa (etopósido), antraciclinas (idarubicina), agentes alquilantes (ifosfamida, ciclofosfamida, lomustina), inhibidores de la tirosina quinasa (vemurafenib, dasatinib), agentes hormonales (bicalutamida, anastrozol) y agentes inmunomoduladores (ciclosporina, prednisona, temsirolimus, sirolimus).

### **Antiepilépticos**

La carbamazepina, el levetiracetam, el fenobarbital y la fenitoína son potentes inductores de la glucoproteína-P, por lo que pueden reducir las concentraciones plasmáticas y la eficacia del edoxabán. La utilización de carbamazepina, fenobarbital y fenitoína solo es posible con edoxabán y apixabán, con precaución.

Respecto al ácido valproico y el levetiracetam, su administración con edoxabán y todos los demás NOAC está contraindicada. Por el contrario, no se prevé que otros fármacos antiepilépticos que no afectan la función de la glucoproteína-P interactúen. La coadministración de oxcarbazepina y topiramato es posible solo con edoxabán y dabigatrán.

### **Antidepresivos y antipsicóticos**

Datos *in vitro* mostraron que la sertralina y la paroxetina inhiben a la glucoproteína-P, con gran potencial para influir en la absorción de fármacos, mientras que el citalopram y la venlafaxina solo tuvieron inhibición muy débil. La fluoxetina no mostró un efecto significativo. El único inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina que parece inhibir moderadamente el CYP3A4 es la fluvoxamina, mientras que la sertralina, el citalopram, la paroxetina, la venlafaxina y la duloxetina no tienen ningún efecto, y la fluoxetina solo tiene un efecto leve.

Otros fármacos psicoactivos que pueden tener un potencial de interacción con los NOAC son los antipsicóticos, como la clozapina, la risperidona, la olanzapina, la quetiapina, el sertindol, la ziprasidona, el aripiprazol y la amisulprida, los cuales son sustratos del sistema citocromo P450, pero es poco probable que interfieran con la eliminación de otros fármacos a través de esta vía. Sin embargo, la mayoría de los antipsicóticos son inhibidores de la glucoproteína-P.

### **Antiparkinsonianos y agentes contra la enfermedad de Alzheimer**

La levodopa es un sustrato de la glucoproteína-P, pero no la levodopa ni la carbidopa. Los agonistas de la dopamina, como la pergolida, la bromocriptina o el pramipexol, son sustratos de la glucoproteína-P, pero solo la bromocriptina es un inhibidor. Respecto de los inhibidores de la monoaminoxidasa B, no hay evidencia de interacción entre la glucoproteína y la selegilina, la rasagilina y la safinamida.

La amantadina no es un sustrato de la glucoproteína. El donepecilo tiene afinidad baja y una inhibición débil del CYP3A4. Lo mismo podría aplicarse a la galantamina. La rivastigmina no participa en el metabolismo del CYP450, pero tiene efecto inductor sobre la glucoproteína-P en un modelo de ratón.

### **Medicamentos contra el virus de la inmunodeficiencia humana y el virus de la hepatitis C**

Con la excepción del tipranavir, todos los inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son inhibidores del CYP3A4. El ritonavir también inhibe a la glucoproteína-P, al igual que cobicistat.

Con respecto al virus de la hepatitis C (VHC), el simeprevir es un sustrato e inhibidor de las enzimas CYP3A4 y la glucoproteína-P, por lo que puede aumentar la exposición al edoxabán. El paritaprevir es un inhibidor de la proteasa del VHC que se potencia con ritonavir y, por lo tanto, se prevé que esta combinación aumente la exposición del edoxabán. El daclatasvir es sustrato para el CYP3A4 y la glucoproteína-P, y la inhibe moderadamente. No se evaluó su interacción con edoxabán, sin embargo, aumenta la exposición a rosuvastatina, por lo que se prevé un efecto similar con edoxabán.

### **Conclusiones**

Las diferentes propiedades farmacocinéticas de cada NOAC pueden influir significativamente en las posibles interacciones. Todos los NOAC son sustratos de la glucoproteína-P. Las interacciones de los NOAC también pueden verse afectadas por inductores o inhibidores del CYP3A4. El metabolismo del edoxabán mediado por el sistema enzimático citocromo es insignificante, por lo que es menos propenso. El metabolismo del edoxabán produce el metabolito activo M-4. Por esta razón, la reducción de la exposición a edoxabán por inductores potentes de las enzimas metabolizadoras de fármacos, como la rifampicina, puede compensarse parcialmente con la formación de M-4. En respuesta a las interacciones previstas, se recomiendan posibles estrategias, incluida la reducción de la dosis o diferentes momentos de administración, como administrar edoxabán dos horas antes del fármaco con el que interactúa o seis horas después del uso de inhibidores de la glucoproteína-P.

## Originales destacados

### 4 - Arritmias Cardíacas en Pacientes con COVID-19 muy Grave

Wetterslev M, Jacobsen P, Perner A y colaboradores

**Acta Anaesthesiologica Scandinavica.** 2021 Feb

A finales de 2019 surgió un nuevo coronavirus, el coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (*severe acute respiratory syndrome* [SARS]-CoV-2), en la provincia de Hubei, China. El SARS-CoV-2 es el agente etiológico de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés), que generó consecuencias devastadoras para los sistemas de salud de todo el mundo.

La presentación clínica y la gravedad de la COVID-19 varían desde síntomas leves del tracto respiratorio superior hasta neumonía grave, síndrome de dificultad respiratoria aguda, *shock* séptico y falla multiorgánica. Diversos estudios también refirieron manifestaciones cardiovasculares en pacientes internados por COVID-19, como por ejemplo arritmias cardíacas, daño del miocardio y eventos tromboembólicos. Algunos trabajos publicados recientemente sugirieron que los pacientes con COVID-19 tendrían riesgo aumentado de diferentes tipos de arritmias cardíacas, como taquicardia sinusal, taquiarritmias auriculares, bradicardia y bloqueo auriculoventricular. La información en conjunto sugiere que las manifestaciones cardiovasculares, en general, y las arritmias cardíacas, podrían afectar la evolución clínica de estos pacientes. El objetivo del presente estudio fue describir la incidencia y los factores de riesgo para las arritmias con expresión clínica, las estrategias de tratamiento y la evolución clínica de pacientes con COVID-19 internados en unidades de cuidados intensivos (UCI).

El estudio multicéntrico y retrospectivo de cohorte abarcó todos los pacientes internados en UCI por COVID-19 en la región de la capital de Dinamarca. Para la investigación se siguieron las pautas *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE).

Participaron en el estudio las 7 UCI de 6 hospitales públicos que asisten a 1.8 millones de habitantes. Fueron analizados pacientes internados en UCI entre el 1 de marzo y el 1 de junio de 2020, con infección por SARS-CoV-2 confirmada por reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por su sigla en inglés). Los pacientes fueron seguidos durante 60 días como mínimo, después de la internación índice en la UCI. Se tuvieron en cuenta las características demográficas, las comorbilidades y los factores de riesgo cardiovascular, la medicación recibida en el entorno ambulatorio y la duración de los síntomas de COVID-19 antes de la internación. Específicamente, se tuvieron en cuenta la utilización de asistencia ventilatoria mecánica y de agentes vasopresores, la necesidad de terapia de reemplazo renal, la anticoagulación profiláctica, la utilización de oxigenación por membrana extracorpórea y los episodios documentados de arritmia cardíaca.

Fueron analizados 155 pacientes internados en las 7 UCI, con diagnóstico confirmado de COVID-19.

La mediana de edad en la totalidad de la población fue de 66 años (rango intercuartílico de 55 a 74 años); la mayoría de los pacientes eran de sexo masculino. Con frecuencia, los enfermos presentaban comorbilidades como hipertensión arterial (44%), diabetes (21%), antecedente de taquicardia (14%), enfermedad cardíaca isquémica (10%) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (9%).

La incidencia de arritmias cardíacas fue de 57 de 155 (37%, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 30 a 45); en 39 de 57 pacientes (68%), la arritmia fue de reciente aparición.

El antecedente de taquiarritmias y la enfermedad más grave en el momento de la internación en la UCI se asociaron con la aparición de arritmias cardíacas en los análisis con ajuste. Un total de 54 de los 57 pacientes con arritmias (95% de los casos) tuvieron arritmias supraventriculares, 39 de 57 (68%) recibieron una intervención para la arritmia, como mínimo (por ejemplo, amiodarona, líquidos por vía intravenosa o magnesio), y 38 de 57 (67%) tuvieron episodios recurrentes de arritmias cardíacas durante la internación en la UCI. Los pacientes con arritmias durante la internación en la UCI presentaron índices más altos de mortalidad (63%), en comparación con los enfermos sin arritmias (39%).

Los resultados del presente estudio indican que las arritmias supraventriculares de reciente aparición son frecuentes en los pacientes con COVID-19 internados en la UCI. La aparición de estas arritmias se vincula con el antecedente de taquiarritmias y con la gravedad de la enfermedad aguda; se asocian con elevada mortalidad a pesar del tratamiento antiarrítmico apropiado.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/166626](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/166626)

### 5 - Vacunas contra SARS-CoV-2 y Trombocitopenia Trombótica Inmune

Cines D, Bussel J

**New England Journal of Medicine.** 2021 Abr

La pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés), debida al coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (*severe acute respiratory syndrome* [SARS]-CoV-2), motivó rápidamente la creación de vacunas para evitar la infección. En los primeros trabajos al respecto, no se comunicaron aspectos particulares de seguridad; solo se refirieron algunos casos infrecuentes de anafilaxia. El riesgo de efectos adversos graves se ha mantenido relativamente constante después de la vacunación de más de 400 millones de personas en todo el mundo. Sin embargo, en la medida en que más personas son

vacunadas, es esperable que aparezcan efectos adversos que no fueron detectados inicialmente.

Por ejemplo, se refirieron algunos casos de trombocitopenia inmune y sangrado sin trombosis en sujetos expuestos a la vacuna con ARN mensajero (ARNm) de Moderna® (ARNm-1273) y a la vacuna de Pfizer–BioNTech® (BNT162b2).

Asimismo, se identificaron 3 descripciones independientes de 39 sujetos que presentaron un nuevo síndrome caracterizado por trombosis y trombocitopenia, de aparición entre 5 y 24 días después de la aplicación inicial de la vacuna con adenovirus ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca®), una vacuna que utiliza vectores de adenovirus de chimpancé que codifican para la proteína de la espiga del SARS-CoV-2.

Los pacientes descritos eran personas sanas o tenían enfermedades crónicas estables; solo unos pocos referían antecedente de trombosis o cuadros clínicos que predisponen a la trombosis. La mayoría de los enfermos eran mujeres de menos de 50 años, algunas de ellas que recibían terapia de reemplazo hormonal con estrógenos o anticonceptivos orales. Un porcentaje llamativamente elevado de estos pacientes presentó trombosis en localizaciones inusuales, específicamente en el seno venoso cerebral o en las venas porta, esplácnicas o hepáticas. Otros pacientes presentaron trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar o trombosis arterial aguda. La mediana del recuento de plaquetas en el momento del diagnóstico fue de 20 000 a 30 000 por  $\text{mm}^3$ . Con frecuencia se observaron niveles elevados de dímero-D y concentración baja de fibrinógeno, hallazgos que sugieren activación sistémica del sistema de la coagulación. Alrededor del 40% de los pacientes fallecieron como consecuencia de daño isquémico cerebral, complicaciones hemorrágicas o ambos, a menudo después de comenzado el tratamiento anticoagulante.

La presencia de trombosis en combinación con trombocitopenia motivó el diagnóstico de trombocitopenia inducida por heparina (TIH). Sin embargo, ninguno de los enfermos estaba tratado con heparina en el momento del inicio de los síntomas. Si bien los mecanismos involucrados en la trombocitopenia trombótica inmune vinculada con la vacuna (TTIV) no se conocen todavía, algunos hallazgos fueron comunes en las tres series.

Casi todos los pacientes presentaron niveles elevados de anticuerpos contra complejos del factor 4 plaquetario y polianiones, en los ensayos de enzoinmunoensayo y de activación de plaquetas. No obstante, a diferencia de la TIH, en la TTIV la unión de los anticuerpos al factor plaquetario 4 tiene lugar en ausencia de heparina. Este patrón serológico sugiere un tipo de TIH atípica o autoinmune, con la aparición de trombos sin el antecedente de exposición a heparina.

Si bien la información disponible en términos terapéuticos es limitada, la evidencia en conjunto sugiere beneficios para el uso de gammaglobulina por vía intravenosa y corticoides en dosis altas, asociados con aumento del recuento de plaquetas en el transcurso de unos pocos días, y con reducción del riesgo de

transformación hemorrágica, una complicación eventual en el contexto del uso de anticoagulación.

La gammaglobulina evita la depuración de plaquetas mediada por anticuerpos y podría reducir la activación plaquetaria por complejos inmunes, al bloquear los receptores plaquetarios FcR $\gamma$ IIA, al igual que en la TIH. Si bien el trastorno mejoró en algunos pacientes después del uso de heparinas de bajo peso molecular, es prudente no indicar este tipo de anticoagulantes. Es de esperar que los índices altos de mortalidad asociados con la TTIV disminuyan con el reconocimiento temprano de la complicación y con las mejores intervenciones terapéuticas.

En los estudios que motivaron la aprobación de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 no se describieron eventos trombóticos; esta vacuna ha sido aplicada a alrededor de 34 millones de personas en todo el mundo. La incidencia de TTIV, según las estimaciones iniciales, sería cercana a 1 por cada 100 000 exposiciones, un valor que debe considerarse en el contexto de la incidencia de trombosis del seno venoso cerebral en la población general, de 0.22 a 1.57 casos por cada 100 000 sujetos por año. También se requiere mayor investigación para establecer conclusiones precisas en términos del posible riesgo aumentado de TTIV en mujeres jóvenes. Sin duda, se requieren más estudios para comprender los mecanismos que participan en la aparición de anticuerpos activadores de plaquetas, datos que aportarían evidencia acerca de la duración de la exposición al antígeno y del riesgo de nuevas trombosis, con la finalidad de implementar medidas de prevención y mejorar el diseño de las vacunas.

La *European Medicines Agency* refirió otros 169 casos de trombosis del seno venoso cerebral y 53 posibles casos de trombosis de venas esplácnicas entre 34 millones de vacunados con la vacuna ChAdOx1 nCoV-19, 35 casos posibles de trombosis del sistema nervioso central entre 54 millones de personas que recibieron la vacuna con ARNm de Pfizer–BioNTech® y 5 casos posibles de trombosis del seno cerebral, entre 4 millones de vacunados con la vacuna de ARNm de Moderna®. Otros 6 casos se comunicaron en sujetos que recibieron la vacuna con vectores de adenovirus de Johnson & Johnson/Janssen® Ad26.COVID. Indudablemente, se debe mantener un alerta especial ante la aparición de síntomas neurológicos o abdominales después de la aplicación de vacunas contra la COVID-19. No obstante, debe hacerse hincapié en la prevalencia muy baja de esta complicación de la vacuna, aunque grave, en relación con los beneficios de esta para prevenir la COVID-19, asociada con índices de mortalidad de entre 1% y 2% y con secuelas graves. Hasta el 9 de abril de 2021, al menos 5 países aplicaron restricciones, sobre todo relacionadas con la edad, para la vacuna ChAdOx1 nCoV-19; los *Centers for Disease Control and Prevention* y la *Food and Drug Administration* decidieron interrumpir temporalmente la administración de la vacuna de Johnson & Johnson/Janssen®. Los estudios futuros serán decisivos para conocer con precisión cuáles sujetos tendrían mayor riesgo de presentar la complicación y para definir estrategias adecuadas de monitorización, luego de la vacunación.

## Contacto directo

### con los especialistas de SIIC

Los especialistas que integran los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC responderán las consultas de los profesionales lectores de esta publicación. En caso de inconveniente o limitación del médico requerido, el pedido se deriva al especialista que consideremos mejor relacionado con el tema. Remita su consulta a [relaciones.profesionales@siic.info](mailto:relaciones.profesionales@siic.info)

Médico o institución consultante .....  
 Correo electrónico (e-mail).....  
 Domicilio profesional .....  
 C.P..... Localidad ..... País..... Teléfono.....  
 desea consultar al Dr.....lo siguiente:

.....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

.....  
 Firma

.....  
 Aclaración

(Las solicitudes de copias de artículos, consultas a base de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto directo)

### con los autores de Informes Destacados

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) y a la colección Temas Maestros.

TM N°	Título	Dirección
1	Tromboembolismo Venoso en la COVID-19	● Dr. S. Schulman. Department of Medicine, Thrombosis and Atherosclerosis Research Institute, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canadá
2	Abordaje de las Comorbilidades...	● Dr. R. B. Patel. Division of Cardiology, Department of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, 676 North St Clair Street, Suite 600, Chicago, IL 60611, EE.UU.
3	Edoxabán e Interacciones Farmacológicas...	● Dr. M. Proietti. Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, Via della Commenda 19, 20122 Milán, Italia
4	Arritmias Cardíacas en Pacientes...	● Dr. M. Wetterslev. Rigshospitalet University of Copenhagen, Copenhagen, Dinamarca
5	Vacunas contra SARS-CoV-2...	● Dr. D. B. Cines. Department of Pathology and Laboratory Medicine and Department of Medicine, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Filadelfia, Pensilvania, EE.UU.

# 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	En vista al riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en la COVID-19, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?	<p>A) Se sugiere la indicación de trombopprofilaxis en todos los pacientes con COVID-19.</p> <p>B) Se sugiere la anticoagulación en pacientes con enfermedad leve a moderada.</p> <p>C) Se sugiere la anticoagulación en casos de enfermedad grave, incluso en ausencia de TEV.</p> <p>D) Es imprescindible la utilización de los modelos de predicción de riesgo.</p> <p>E) En general, todos los pacientes internados deben recibir profilaxis para el TEV.</p>
2	Según la definición de insuficiencia cardíaca del <i>American College of Cardiology/American Heart Association</i> , ¿cuál de las siguientes definiciones es correcta?	<p>A) El estadio B corresponde a los pacientes con factores de riesgo para insuficiencia cardíaca.</p> <p>B) El estadio A incluye pacientes con cardiopatía estructural y que se encuentran asintomáticos.</p> <p>C) El estadio C corresponde a los pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria.</p> <p>D) El estadio D corresponde a los pacientes con factores de riesgo de insuficiencia cardíaca y que permanecen asintomáticos.</p> <p>E) El estadio A corresponde a los casos de factores de riesgo para insuficiencia cardíaca.</p>
3	¿Dónde se sitúa el principal sitio de absorción del edoxabán?	<p>A) Estómago y duodeno.</p> <p>B) Intestino delgado proximal.</p> <p>C) Intestino delgado distal.</p> <p>D) Colon.</p> <p>E) En proporción similar entre intestino delgado distal y colon.</p>
4	¿Cuáles son las características de las arritmias cardíacas, en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)?	<p>A) El antecedente de taquiarritmias y la enfermedad más grave en el momento de la internación en unidades de cuidados intensivos (UCI) son factores de riesgo de aparición de arritmias cardíacas.</p> <p>B) En la mayoría de los enfermos con arritmias se registran arritmias supraventriculares.</p> <p>C) Los dos tercios de los pacientes tienen recurrencia de la arritmia.</p> <p>D) Los pacientes con arritmias durante la internación en UCI tienen índices más altos de mortalidad.</p> <p>E) Todos los enunciados son correctos.</p>
5	¿Cuáles son las características del síndrome caracterizado por trombosis y trombocitopenia, de aparición entre 5 y 24 días después de la aplicación inicial de la vacuna con adenovirus ChAdOx1 nCoV-19 contra la COVID-19?	<p>A) Recuento bajo de plaquetas en el momento del diagnóstico.</p> <p>B) Niveles elevados de dímero-D.</p> <p>C) Concentración baja de fibrinógeno.</p> <p>D) Trombosis en localizaciones particulares (sistema nervioso central y abdomen).</p> <p>E) Todas ellas.</p>

## Respuestas correctas

TM N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	En general, todos los pacientes internados deben recibir profilaxis para el TEV.	La COVID-19 parece producir una interacción entre trombosis e inflamación, que causa un estado de hipercoagulabilidad. Debido a la elevada incidencia de TEV en pacientes internados, si bien existen modelos de predicción de riesgo de uso común, en general se puede concluir que todos los pacientes internados califican para la profilaxis del TEV. La gran mayoría de los estudios sobre profilaxis en la COVID-19 utilizaron heparina de bajo peso molecular, con ventajas respecto a la heparina no fraccionada.	E
2	El estadio A corresponde a los casos de factores de riesgo para insuficiencia cardíaca.	La clasificación de la insuficiencia cardíaca del ACC/AHA incluye 4 categorías basadas en la presencia o ausencia de factores de riesgo, cardiopatía estructural o síntomas. El estadio A incluye a las personas con factores de riesgo para insuficiencia cardíaca, el estadio B indica la presencia de cardiopatía estructural, el estadio C representa a aquellos con síntomas de insuficiencia cardíaca y el estadio D indica insuficiencia cardíaca refractaria.	E
3	Intestino delgado proximal.	Su absorción ocurre predominantemente en el intestino delgado proximal y es limitada en el colon (13%), sin modificación significativa por la ingesta de alimentos.	B
4	Todos los enunciados son correctos.	En un estudio reciente, alrededor del 40% de los pacientes con COVID-19 internados en la UCI presentaron arritmias, asociadas con todas estas características.	E
5	Todas ellas.	Estas son algunas de las características de este nuevo síndrome, cuya fisiopatogenia todavía no se comprende por completo.	E

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



**Lixiana**<sup>®</sup>



Reg. No. 017M2020 SSA IV



Caja con 28 tabletas 60 mg



Caja con 28 tabletas 30 mg



Clave de IPP: 183300404N0021



**MENARINI**  
MÉXICO

No. de Cofepris: 203300202C5008

# Tratamiento a la medida de su paciente hipertenso con base en **Olmesartán** <sup>(1,2)</sup>



**1 vez**  
**al día** <sup>(3,4,5,6)</sup>

## Árbol Olmesartán Menarini México

**Openvas**<sup>®</sup>

Olmesartán

Olmesartán	Tabletas
20 mg	14
40 mg	14

**Openvas Co**<sup>®</sup>

Olmesartán - Hidroclorotiazida

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

**Maxopress**<sup>®</sup>

Olmesartán - Amlodipino

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

**Avirena**<sup>®</sup>

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



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>

**MENARINI**  
MÉXICO

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<sup>®</sup> IPP-A A. Menarini México S.A. de C.V. Reg. No. 004M2012 SSA IV Clave 183300415N0107. 4. Openvas Co<sup>®</sup> IPP-A A. Menarini México S.A. de C.V. Reg. No. 005M2012 SSA IV Clave 193300415U0005. 5. Maxopress<sup>®</sup> IPP-A A. Menarini México S.A. de C.V. Reg. No. 119M2012 SSA IV Clave 163300423B0092. 6. Avirena<sup>®</sup> 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