

# Tromboembolismo y Anticoagulación

Vol. 4 - Nº 1 - Marzo 2022

Dirección, Fuentes científicas .....3

## Informes destacados

### Reseñas

- 1 - **Anticoagulantes Orales Directos para el Tromboembolismo Venoso Asociado con Cáncer: Revisión Sistemática y Metanálisis**  
*Mulder F, Bosch F, van Es N y colaboradores*  
*Blood*. 2020 Sep;136(12):1433-1441..... 4
- 2 - **Tratamiento para Reducir la Presión Arterial para la Prevención de Eventos Cardiovasculares en Pacientes con Fibrilación Auricular: Metanálisis con los Datos Individuales de los Pacientes**  
*Pinho-Gomes A, Azevedo L, Rahimi K y colaboradores*  
*PLoS Medicine*. 2021 Jun;18(6):1-19..... 5
- 3 - **Eficacia y Seguridad de los Anticoagulantes Orales Directos en el Tromboembolismo Venoso en Comparación con los Anticoagulantes Tradicionales en Pacientes con Obesidad Mórbida: Revisión Sistemática y Metanálisis**  
*Katel A, Aryal M, Kouides P y colaboradores*  
*Cureus*. 2021 Abr;13(4):1-12 ..... 6
- 4 - **Eritropoyetina en la Insuficiencia Renal Aguda (EAKI): Estudio Clínico Pragmático Aleatorizado**  
*Aoun M, Sleilaty G, Beaini C y colaboradores*  
*BMC Nephrology*. 2022 Mar;23(1):100 ..... 7

### Originales

- 5 - **Eventos Cardiovasculares Asociados con la Vacuna BNT162b2**  
*Jabagi M, Botton J, Dray-Spira R y colaboradores*  
*JAMA*. 2021 Nov;327(1):80-82..... 9
- 6 - **Terapia con Antiagregantes Plaquetarios después de la Hemorragia Intracerebral**  
*Al-Shahi Salman R, Dennis M, White P y colaboradores*  
*JAMA Neurology*. 2021 Sep;78(10):1179-1186..... 9
- 7 - **Ejercicio Aeróbico e Hipertensión Arterial**  
*Liang J, Zhang X, Tao J y colaboradores*  
*Hypertension*. 2021 Abr;77(4):1141-1153 ..... 10
- Contacto directo ..... 13
- Autoevaluaciones de la lectura, Respuestas correctas ..... 14







Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica (SIIC)

Rafael Bernal Castro  
Presidente

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

#### Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Allevato,  
Sebastián A. Alvano, Pablo  
Bazerque, Daniela Bordalejo,  
Oscar Bruno, Carlos Camilo  
Castrillón, Juan C. Chachques,  
Luis A. Colomato (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 Levi, 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.:  
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/Trabajos 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 4, Número 1,  
Marzo 2022

## 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  
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 - Anticoagulantes Orales Directos para el Tromboembolismo Venoso Asociado con Cáncer: Revisión Sistemática y Metanálisis

Mulder F, Bosch F, van Es N y colaboradores

University of Amsterdam, Amsterdam, Países Bajos

[Direct Oral Anticoagulants for Cancer-associated Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis]

**Blood.** 2020 Sep;136(12):1433-1441

Según los resultados de la presente revisión sistemática con metanálisis, los anticoagulantes orales directos representan una opción terapéutica eficaz para pacientes con cáncer y tromboembolismo venoso agudo; sin embargo, se requiere precaución en enfermos con riesgo alto de eventos hemorrágicos.

El tromboembolismo venoso (TEV) es una complicación común en pacientes con cáncer; el tratamiento del TEV en enfermos con cáncer es particularmente problemático como consecuencia del riesgo alto de eventos hemorrágicos y de recurrencia del TEV en el contexto del uso de anticoagulantes. Hasta hace poco tiempo, la terapia con heparina de bajo peso molecular representaba la estrategia de primera línea para el tratamiento del TEV asociado con cáncer, debido al menor riesgo de recurrencia de TEV, respecto del tratamiento con warfarina. Sin embargo, la heparina de bajo peso molecular es costosa y la necesidad de administración por vía subcutánea complica la adherencia al tratamiento.

Los anticoagulantes orales directos (ACOD) incluyen el apixabán, el edoxabán y el rivaroxabán, inhibidores del factor Xa, y el dabigatrán, un inhibidor directo de la trombina. Estos fármacos son fáciles de usar y se pueden administrar en dosis fijas por vía oral, sin necesidad de monitorización de la coagulación. El perfil de seguridad es más favorable con estos agentes, respecto de los antagonistas de la vitamina K, motivo por el cual se recomienda su uso para el tratamiento del TEV en la población general.

Diversos estudios controlados y aleatorizados compararon la eficacia y seguridad de los ACOD y de la heparina de bajo peso molecular en pacientes con TEV asociado con cáncer; algunos de estos trabajos sugirieron riesgo aumentado de episodios hemorrágicos para los ACOD, mientras que en otros no se observaron estas diferencias. Las discrepancias entre los estudios podrían obedecer a las características

de los pacientes (TEV índice, tipo y estadio del cáncer), a la heterogeneidad en la definición de los criterios de valoración o a la variabilidad de los períodos de seguimiento. En consecuencia, el cociente global para los beneficios y los riesgos del uso de ACOD en pacientes con TEV asociado con cáncer no se conoce con precisión. El objetivo de la presente revisión sistemática con metanálisis fue comparar la eficacia y la seguridad de los ACOD, respecto de heparina de bajo peso molecular, para el tratamiento del TEV asociado con cáncer.

### Métodos

Para el estudio se siguieron las pautas Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA); los artículos publicados hasta marzo de 2020 se identificaron mediante búsquedas bibliográficas en Medline, Embase y el *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, entre otras fuentes. Se incluyeron estudios realizados en pacientes con cáncer activo (diagnóstico en el transcurso de los 6 meses previos al reclutamiento) o antecedente reciente de cáncer (en los 2 años previos), y TEV –trombosis venosa profunda (TVP) o embolismo pulmonar (EP). El criterio principal de valoración fue la recurrencia del TEV. El criterio principal de valoración de la seguridad fue el sangrado grave. También se analizaron los episodios de sangrado no grave, clínicamente relevante, y la mortalidad por cualquier causa. Para la estimación de los riesgos relativos (RR) globales, con intervalos de confianza del 95% (IC 95%), se aplicaron modelos de efectos aleatorios con ponderación por varianza inversa; la heterogeneidad entre los estudios se determinó con pruebas de  $\tau^2$  y el estadístico  $I^2$ .

### Resultados

En el análisis primario con 2607 pacientes, el riesgo de TEV recurrente fue inferior, aunque de manera no significativa, con los ACOD, respecto del uso de heparina de bajo peso molecular (RR: 0.68; IC 95%: 0.39 a 1.17). Por el contrario, el riesgo de sangrado grave (RR: 1.36; IC 95%: 0.55 a 3.35) y de sangrado no grave clínicamente relevante (RR: 1.63, IC 95%: 0.73 a 3.64) fue más alto, aunque no significativamente, con los ACOD.

El riesgo del criterio de valoración integrado por el TEV recurrente o el sangrado grave fue inferior, pero de manera no significativa, con los ACOD, respecto del uso de heparina de bajo peso molecular (RR: 0.86; IC 95%: 0.60 a 1.23). Los índices de mortalidad fueron comparables entre los dos grupos (RR: 0.96; IC 95%: 0.68 a 1.36).



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

## Conclusión

Los resultados de la presente revisión sistemática con metanálisis indican que el tratamiento con ACOD representa una opción eficaz y segura para el tratamiento y la prevención del TEV, en pacientes con cáncer; sin embargo, estos agentes deben utilizarse con máxima precaución en pacientes con riesgo alto de complicaciones hemorrágicas en quienes se debe considerar el equilibrio entre el riesgo de sangrado y de recurrencia del TEV, las posibles interacciones farmacológicas y las preferencias de los enfermos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164657](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164657)

## 2 - Tratamiento para Reducir la Presión Arterial para la Prevención de Eventos Cardiovasculares en Pacientes con Fibrilación Auricular: Metanálisis con los Datos Individuales de los Pacientes

*Pinho-Gomes A, Azevedo L, Rahimi K y colaboradores*

University of Oxford, Oxford, Reino Unido

*[Blood Pressure-lowering Treatment for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Atrial Fibrillation: An Individual Participant Data Meta-analysis]*

**PLoS Medicine.** 2021 Jun;18(6):1-19

*La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más común en todo el mundo y se asocia fuertemente con el riesgo de eventos cardiovasculares, especialmente evento vascular cerebral. Se observó que la reducción de la presión arterial disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares graves, tanto en pacientes con FA como en aquellos sin FA. Las reducciones relativas del riesgo fueron proporcionales a la magnitud de la disminución de la presión arterial, en sujetos con FA o sin FA.*

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más común, con incidencia y prevalencia en aumento en todo el mundo, esencialmente como consecuencia del incremento de la población de edad avanzada y la mayor frecuencia de otros factores cardiometabólicos de riesgo.

En estudios de observación, la FA se asoció con alrededor de 90% más riesgo de eventos vasculares fatales, como evento vascular cerebral (EVC), enfermedad cardíaca isquémica, insuficiencia cardíaca (IC) y demencia vascular. Si bien el riesgo de EVC se atenúa por medio de la anticoagulación, la mayoría de los decesos en pacientes con FA con esquemas contemporáneos de anticoagulación, obedecen a otras causas cardiovasculares (no EVC), como infarto agudo de miocardio (IAM) e IC. No se dispone de tratamientos eficaces, distintos a los anticoagulantes, para reducir este riesgo.

Si bien la hipertensión arterial representa el principal factor de riesgo cardiovascular en pacientes con FA, los efectos del tratamiento con diferentes agentes antihipertensivos sobre el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con FA, no se han

determinado. Sin embargo, debido a que los fármacos destinados a reducir la presión arterial se asocian con disminución significativa del riesgo cardiovascular en poblaciones de alto riesgo, es razonable asumir que el tratamiento también podría vincularse con beneficios, en enfermos con FA. No obstante, la FA se asocia con cambios estructurales, neurohormonales y metabólicos complejos que podrían modificar la eficacia del tratamiento antihipertensivo. La incertidumbre se acentúa aún más en función de algunos estudios clínicos controlados y aleatorizados de pacientes con FA tratados con bloqueadores de los receptores de angiotensina, en los cuales no se detectaron reducciones del riesgo de eventos cardiovasculares. Por lo tanto, el objetivo del presente metanálisis, con los datos de pacientes individuales, fue determinar los efectos del tratamiento antihipertensivo sobre la incidencia de eventos cardiovasculares fatales y no fatales, en pacientes con FA o sin FA.

## Métodos

Para el presente metanálisis se utilizó la información proporcionada por el *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLTTC)*, en el cual se registran los datos individuales de pacientes de estudios con más de 1000 paciente-años de seguimiento en cada grupo, con asignación aleatoria de los enfermos a diferentes clases de fármacos antihipertensivos, a agentes antihipertensivos respecto de placebo, o a reducción más intensiva o menos intensiva de la presión arterial. Sin embargo, solo se incluyeron los trabajos que aportaron información acerca de la presencia basal de FA.

Se analizaron los efectos de los fármacos antihipertensivos sobre el criterio de valoración integrado por los eventos cardiovasculares graves (EVC, enfermedad cardíaca isquémica o IC) según el estado de FA al inicio del estudio; los efectos se estimaron con modelos de efectos fijos en metanálisis con datos individuales de pacientes, con modelos proporcionales de Cox. También se aplicó metarregresión para determinar si las asociaciones entre la magnitud de la reducción de la presión arterial y la evolución cardiovascular son similares entre enfermos con FA o sin FA al inicio del tratamiento.

## Resultados

A partir de la base de datos del BPLTTC, 28 ensayos con 145 653 participantes fueron excluidos por no aportar información acerca de la presencia de FA. Para el presente metanálisis se consideraron 22 estudios con 188 570 pacientes, 13 266 (7%) de ellos con FA al inicio.

Veinte estudios tuvieron riesgo bajo de sesgo y los 2 trabajos restantes presentaron riesgo moderado de sesgo. La metarregresión mostró que las reducciones relativas del riesgo fueron proporcionales a la disminución de la presión arterial, en pacientes con FA y sin FA.

Al cabo de una mediana de seguimiento de 4.5 años, la disminución de la presión arterial sistólica en

5 mm Hg redujo el riesgo de eventos cardiovasculares graves en pacientes con FA (*hazard ratio* [HR] de 0.91, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.83 a 1.00), como también en pacientes sin FA al inicio (HR de 0.91, IC 95%: 0.88 a 0.93), sin diferencias entre los subgrupos.

No se observaron indicios de heterogeneidad para los efectos del tratamiento, en función de la presión arterial sistólica basal o la clase de fármacos antihipertensivos, en pacientes con FA. El número reducido de estudios fue una de las principales limitaciones para tener en cuenta.

### Conclusión

Los resultados del presente metanálisis indican que el tratamiento antihipertensivo reduce el riesgo de eventos cardiovasculares graves en pacientes con FA.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/168452](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/168452)

### 3 - Eficacia y Seguridad de los Anticoagulantes Orales Directos en el Tromboembolismo Venoso en Comparación con los Anticoagulantes Tradicionales en Pacientes con Obesidad Mórbida: Revisión Sistemática y Metanálisis

Katel A, Aryal M, Kouides P y colaboradores

Kathmandu University School of Medical Sciences, Dhulikhel, Nepal

*[Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Venous Thromboembolism Compared to Traditional Anticoagulants in Morbidly Obese Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis]*

Cureus. 2021 Abr;13(4):1-12

*En la presente revisión sistemática con metanálisis se comparan los efectos de los anticoagulantes orales directos (ACOD), respecto de warfarina y heparinas de bajo peso molecular, para la prevención de las recurrencias de tromboembolismo venoso. Los ACOD se asociaron con eficacia y seguridad similares.*

Los anticoagulantes orales directos (ACOD), como el apixabán y el rivaroxabán, son los agentes de elección para el tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) agudo, en comparación con los antagonistas de la vitamina K, en relación con numerosas ventajas de los ACOD, especialmente la menor necesidad de monitorización de la coagulación, menos restricciones dietarias y la posibilidad de utilizar dosis fijas.

Estudios clínicos con pacientes con TEV agudo y con fibrilación auricular no valvular mostraron que los ACOD tienen eficacia similar para el tratamiento del TEV, respecto de los antagonistas de la vitamina K, y que se asocian con riesgo reducido de sangrado.

La obesidad es un estado proinflamatorio y

protrombótico y constituye un factor predictivo independiente de riesgo de TEV, el cual aumenta entre 2 y 6 veces. Sin embargo, debido a las modificaciones en los parámetros farmacocinéticos –volumen de distribución, vida media y depuración–, las dosis de los fármacos anticoagulantes deben ser ajustadas en los pacientes con obesidad.

Existe poca información acerca del uso de ACOD en pacientes con obesidad no mórbida, es decir con índice de masa corporal (IMC) por debajo de 40 kg/m<sup>2</sup>, y menos aún para pacientes con obesidad mórbida (IMC ≥ 40 kg/m<sup>2</sup> o peso ≥ 120 kg). Asimismo, el uso de anticoagulantes en dosis fijas ha sido cuestionado por motivos de eficacia. La *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) recomienda evitar el uso de ACOD en pacientes con obesidad mórbida y realizar monitorización estricta de los niveles en sangre cuando se los utiliza. También se recomienda la monitorización de los niveles de anti-Xa en el contexto del uso de heparinas de bajo peso molecular. No obstante, la monitorización de los ACOD no es posible en todos los centros, un aspecto que complica considerablemente su utilización. Algunos estudios a escala reducida compararon los efectos de los ACOD, la warfarina y las heparinas de bajo peso molecular en pacientes con obesidad mórbida y TEV. El objetivo de la presente revisión sistemática y metanálisis fue determinar la eficacia y la seguridad de los ACOD en pacientes con estas características.

### Métodos

Los artículos con pacientes con TEV agudo se identificaron mediante búsquedas en Medline, Embase, Scopus, clinicaltrials.gov y *Cochrane Library* hasta marzo de 2020. El criterio principal de valoración de eficacia fue el TEV recurrente (parámetro combinado por la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar), en tanto que el criterio principal de valoración de seguridad fue el sangrado grave, definido según las guías de la ISTH. Se estimaron los *odds ratio* (OR) específicos por estudios y combinados, por medio de metanálisis de efectos aleatorios.

### Resultados

Se identificaron cinco estudios. La incidencia de TEV recurrente fue de 2.96% (95 de 3207) en los pacientes tratados con ACOD, y de 2.54% (81 de 3181) entre los enfermos que recibieron antagonistas de la vitamina K y heparinas de bajo peso molecular (OR: 1.17; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.87 a 1.59, *p* = 0.30).

Los índices de sangrado grave fueron de 1.89% y de 2.54%, respectivamente (OR: 0.74; IC 95%: 0.53 a 1.03, *p* = 0.08). Los análisis de sensibilidad para la comparación de los inhibidores del factor Xa, apixabán y rivaroxabán, respecto de warfarina, mostraron resultados similares.

### Conclusión

Los resultados de la presente revisión sistemática con metanálisis indican que los ACOD se asocian con eficacia y seguridad similares para la prevención

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

de eventos recurrentes de TEV y de sangrado grave, en comparación con warfarina y heparinas de bajo peso molecular, en pacientes con obesidad mórbida. Sin embargo, los hallazgos ponen de manifiesto la necesidad de establecer nuevos esquemas de terapia para reducir los índices altos de recurrencia de TEV en estos enfermos, a pesar del uso de ACOD o antagonistas de la vitamina K, para lo cual serán necesarios estudios clínicos aleatorizados a gran escala.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/169658](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/169658)

#### 4 - Eritropoyetina en la Insuficiencia Renal Aguda (EAKI): Estudio Clínico Pragmático Aleatorizado

Aoun M, Sleilaty G, Beaini C y colaboradores

Saint-Joseph University, Beirut; Bellevue Medical Center, Mansourieh Libano

[*Erythropoietin in Acute Kidney Injury (EAKI): A Pragmatic Randomized Clinical Trial*]

**BMC Nephrology.** 2022 Mar;23(1):100

*En pacientes con daño renal agudo y anemia, el tratamiento con eritropoyetina humana recombinante no reduce la necesidad de transfusiones ni de diálisis ni la mortalidad, y tampoco mejora los índices de recuperación renal completa o parcial.*

Los índices de transfusiones en pacientes con anemia asociada con la enfermedad renal crónica se redujeron considerablemente a partir de la década del noventa, en relación con la introducción de eritropoyetina humana recombinante (EHR). Esta forma de tratamiento representó un paso revolucionario para el abordaje de la anemia de la enfermedad renal crónica y se asoció con una disminución importante del riesgo de transmisión de hepatitis B y de hepatitis C en pacientes dializados. En cambio, la eficacia del tratamiento con EHR en pacientes con anemia atribuible a daño renal agudo (DRA) no se conoce.

El DRA es una enfermedad frecuente, con una incidencia global estimada de 21%; es más común aún en el ámbito de cuidados intensivos. El grupo de la *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) estableció criterios (RIFLE y AKIN) para el DRA, definido en presencia de incremento de los niveles séricos de creatinina  $\geq 0.3$  mg/dl ( $\geq 26.5$   $\mu\text{mol/l}$ ) en el transcurso de 48 horas, un aumento de 1.5 veces o más respecto de los valores basales, en el transcurso de los últimos 7 días, y volumen urinario  $< 0.5$  ml/kg/h durante 6 horas.

En un estudio previo, la mayoría de los pacientes internados por DRA (91%) presentaron anemia. La presencia de anemia se vinculó con la oliguria y la concentración de urea. La eritropoyetina (EPO) es secretada por las células renales tubulointersticiales; el daño renal crónico puede motivar una reducción en la secreción de EPO. Algunos estudios experimentales sugirieron que los niveles de EPO habitualmente aumentan en el transcurso de las primeras 48 horas

de DRA, con disminuciones progresivas posteriores. Algunos de estos pacientes requieren transfusiones, aunque esta modalidad de tratamiento debe indicarse con precaución, especialmente en pacientes con DRA.

En diversos estudios se analizaron los efectos del tratamiento con EPO antes de la aparición de DRA, con la finalidad de evitar el daño renal, en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, y de reducir la nefropatía por contraste, con resultados no concluyentes. Se refirieron efectos favorables con EPO y darbepoyetina en modelos murinos con lesión renal isquémica.

En un metanálisis de 10 estudios clínicos controlados y aleatorizados en los cuales la mayoría de los pacientes recibieron una única dosis de EPO, el tratamiento no evitó el DRA, la diálisis ni la mortalidad. En dos estudios recientes, el tratamiento con dosis altas de EPO (40 000 UI por semana), luego del paro cardíaco y del daño cerebral traumático, no evitó el DRA ni confirió efectos protectores renales.

El papel de la EPO para reducir el riesgo de DRA no ha sido bien investigado. En un estudio retrospectivo de 2005, el tratamiento con EPO en pacientes con DRA no redujo la necesidad de transfusiones, ni mejoró los índices de recuperación renal o de supervivencia. Sin embargo, la dosis baja de EPO utilizada en el ensayo y el diseño retrospectivo son limitaciones que complican la interpretación de los hallazgos. En cambio, en un estudio reciente con niños con síndrome urémico hemolítico se observó una disminución de la necesidad de transfusiones en niños tratados con EPO; no obstante, solo se incluyeron 10 pacientes. En este contexto, el principal objetivo del presente estudio clínico aleatorizado, *Erythropoietin in Acute Kidney Injury (EAKI)*, fue comparar la necesidad de transfusiones en pacientes con DRA y anemia tratados con EHR. La supervivencia renal, la necesidad de diálisis y los índices de mortalidad fueron criterios secundarios de valoración.

#### Pacientes y métodos

Para el presente estudio multicéntrico, aleatorizado, pragmático y controlado se incluyeron 134 pacientes internados con anemia, es decir niveles de hemoglobina de menos de 11 g/l, y DRA, o sea con aumento de los niveles séricos de creatinina  $\geq 0.3$  mg/dl en el transcurso de 48 h o incremento de 1.5 veces, respecto de los valores basales. Los pacientes fueron asignados a tratamiento con EHR en dosis de 4000 UI por vía subcutánea en días alternos (grupo de intervención, n = 67) o a cuidados convencionales (grupo control, n = 67), durante la internación hasta el alta o el deceso. El criterio principal de valoración fue la necesidad de transfusiones; la mortalidad, la recuperación renal y la necesidad de diálisis fueron criterios secundarios de valoración.

#### Resultados

No se registraron diferencias estadísticamente significativas en los índices de necesidad de transfusiones (RR = 1.05, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.65 a 1.68; p = 0.855), los índices de

recuperación renal parcial o completa (RR=0.96, IC 95%: 0.81 a 1.15; p=0.671), la necesidad de diálisis (RR= 11.00, IC 95%: 0.62 a 195.08; p=0.102) o los índices de mortalidad (RR= 1.43, IC 95%: 0.58 a 3.53; p=0.440), entre los grupos de intervención y control.

### **Conclusión**

En el presente estudio clínico, el tratamiento con EHR no se asoció con mejoras en la necesidad de transfusiones o diálisis, la recuperación renal o la mortalidad, en pacientes con DRA y anemia.

 + Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/169946](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/169946)

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

## Originales

### 5 - Eventos Cardiovasculares Asociados con la Vacuna BNT162b2

*Jabagi M, Botton J, Dray-Spira R y colaboradores*

**JAMA.** 2021 Nov;327(1):80-82

La vacuna de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) BNT162b2 fue la primera vacuna contra la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés) autorizada y más utilizada en personas mayores en Francia. Aunque no se informaron aumentos en los eventos cardiovasculares en los ensayos de fase III, surgieron preguntas una vez que la vacuna se usó a gran escala porque las personas mayores estaban subrepresentadas en los ensayos.

El objetivo de la presente investigación fue evaluar el riesgo a corto plazo de eventos cardiovasculares graves entre sujetos mayores de 75 años después de la administración de la vacuna de ARNm BNT162b2.

El presente estudio poblacional utilizó el Sistema Nacional de Datos de Salud de Francia vinculado a la base de datos nacional de vacunación contra la COVID-19. Los participantes elegibles fueron todas las personas no vacunadas o vacunadas con la vacuna BNT162b2, de 75 años o más, ingresadas en el hospital entre el 15 de diciembre de 2020 y el 30 de abril de 2021, por infarto agudo de miocardio, evento vascular cerebral (EVC) hemorrágico, EVC isquémico o embolia pulmonar (diagnósticos identificados utilizando los códigos de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados, Décima Revisión). Se realizaron comparaciones en persona utilizando un método de series de casos autocontrolado, adaptado a exposiciones dependientes de eventos cardiovasculares y alta mortalidad relacionada con eventos que pueden cancelar o aplazar la vacunación posterior o aumentar la mortalidad a corto plazo. Solo se consideraron las exposiciones anteriores al evento. Los intervalos de riesgo de exposición fueron de uno a 14 días después de cada una de las 2 dosis de vacuna. El intervalo de riesgo de exposición se subdividió en los días 1 al 7 y del 8 al 14. A excepción del día de vacunación, los períodos restantes se consideraron períodos sin riesgo. Se incluyeron personas no vacunadas para tener en cuenta los efectos temporales. Se utilizaron ecuaciones de estimación no sesgadas para calcular la incidencia relativa (IR) ajustada por temporalidad (en incrementos de 7 días) para considerar cualquier cambio en las tasas de fondo de ambos eventos y vacunación.

Al 30 de abril de 2021, casi 3.9 millones de personas de 75 años o más habían recibido al menos una dosis de la vacuna BNT162b2 y 3.2 millones habían recibido 2 dosis. Durante el período de observación, 11 113 personas de 75 años o más fueron hospitalizadas por un infarto agudo de miocardio, 17 014 por un EVC isquémico, 4804 por un EVC hemorrágico y 7221 por

embolia pulmonar, de las cuales el 58.6%, el 54.0%, el 42.7% y el 55.3%, respectivamente, recibieron al menos una dosis de la vacuna. En los 14 días posteriores a cualquiera de las dosis, no se encontró un aumento significativo del riesgo de ningún resultado: la IR para infarto de miocardio para la primera dosis fue 0.97 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.88 a 1.06) y para la segunda dosis fue de 1.04 (IC 95%: 0.93 a 1.16); para el EVC isquémico para la primera dosis, fue 0.90 (IC 95%: 0.84 a 0.98) y para la segunda dosis fue 0.92 (IC 95%: 0.84 a 1.02); para el EVC hemorrágico para la primera dosis fue 0.90 (IC 95%: 0.78 a 1.04) y para la segunda dosis fue 0.97 (IC 95%: 0.81 a 1.15), mientras que para la embolia pulmonar para la primera dosis fue 0.85 (IC 95%: 0.75 a 0.96) y para la segunda dosis fue 1.10 (IC 95%: 0.95 a 1.26). No se observó un aumento significativo de ninguno de los eventos cardiovasculares en los 2 intervalos de exposición subdivididos (1 a 7 días y 8 a 14 días).

En el presente estudio nacional que involucró a personas de 75 años o más en Francia, no se detectó ningún aumento en la incidencia de infarto agudo de miocardio, EVC y embolia pulmonar 14 días después de cada dosis de la vacuna de ARNm BNT162b2.

Estudios israelíes y estadounidenses informaron que las personas que recibieron la vacuna BNT162b2 no tuvieron mayor riesgo de infarto de miocardio, embolia pulmonar o EVC en los 42 días y 21 días después de la vacunación. Basado en un diseño de serie de casos autocontrolado, que compensa la falta de aleatorización al eliminar el efecto de los factores de confusión invariables en el tiempo, el presente estudio proporciona más pruebas sobre el riesgo de eventos adversos cardiovasculares graves asociado con la vacuna BNT162b2 en las personas mayores. Las limitaciones de esta investigación incluyen la posibilidad de confusión residual dependiente del tiempo. Se necesitan investigaciones adicionales para medir estos riesgos en poblaciones más jóvenes y para otros tipos de vacunas contra la COVID-19.



+ Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/169125](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/169125)

### 6 - Terapia con Antiagregantes Plaquetarios después de la Hemorragia Intracerebral

*Al-Shahi Salman R, Dennis M, White P y colaboradores*

**JAMA Neurology.** 2021 Sep;78(10):1179-1186

Se estima que al menos una tercera parte de los adultos de los países con recursos económicos altos que presentan evento vascular cerebral (EVC) no traumático, causado por hemorragia intracerebral, reciben terapia antitrombótica (antiagregantes plaquetarios

o anticoagulantes) en el momento del evento, por las comorbilidades o la presencia de factores de riesgo de enfermedad vascular.

Incluso después de tener en cuenta estos factores de riesgo, los pacientes que sobreviven a una hemorragia intracerebral espontánea tienen riesgo más alto de infarto agudo de miocardio y de EVC isquémico, en comparación con la población general. Asimismo, el riesgo de eventos vasculares graves hemorrágicos o isquémicos es más elevado, de alrededor del 8% por año. Los antiagregantes plaquetarios pueden ser beneficiosos en los pacientes que presentaron hemorragia intracerebral espontánea, pero los efectos del tratamiento con estos fármacos sobre la incidencia de eventos vasculares graves no se conocen.

En una revisión sistemática de 2021 se comprobó que el estudio *Restart or Stop Antithrombotics Randomized Trial* (RESTART) era el único en el cual se habían comparado los efectos del reinicio o la interrupción del tratamiento con antiagregantes plaquetarios luego de la hemorragia intracerebral.

En el ensayo RESTART se incluyeron pacientes que sobrevivieron a hemorragia intracerebral en el contexto del uso de agentes antitrombóticos; el objetivo del estudio fue determinar los efectos del reinicio o la interrupción del uso de antiagregantes plaquetarios sobre la recurrencia de hemorragia intracerebral sintomática, y conocer si el riesgo era superior a la reducción del riesgo de eventos de isquemia.

Luego de una mediana de seguimiento de 3 años (2 a 5 años) en 537 pacientes, el *hazard ratio* (HR) ajustado para el sangrado intracerebral recurrente con el uso de antiagregantes plaquetarios fue de 0.51; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.25 a 1.03;  $p=0.06$ ). Se concluyó que la terapia con antiagregantes plaquetarios sería segura, hasta 5 años después de la hemorragia intracerebral ocurrida en el contexto del tratamiento antitrombótico con anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios.

En el presente trabajo se comunican los resultados luego del seguimiento extendido del RESTART.

En este estudio prospectivo, abierto, con valoración enmascarada de los criterios de valoración, de grupos paralelos y aleatorizado se analizaron 537 pacientes de 122 centros del Reino Unido. Se consideraron individuos de 18 años o más que habían recibido terapia antitrombótica para la prevención de eventos vasculares isquémicos, y que presentaron hemorragia intracerebral, en el contexto del tratamiento.

Luego de finalizado el primer seguimiento, el 30 de noviembre de 2018, el seguimiento anual se extendió hasta el 30 de noviembre de 2020, durante una mediana de 3 años (rango intercuartílico [RIC] de 2.0 a 5.0 años). Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria (1:1) a retomar o no el tratamiento

con antiagregantes plaquetarios. Los pacientes fueron seguidos hasta la aparición del criterio principal de valoración (hemorragia intracerebral [HIC] sintomática recurrente [HICsr]) o del criterio secundario de valoración (todos los eventos vasculares graves) hasta 7 años después. Los datos de todos los participantes fueron analizados con modelos proporcionales de regresión de Cox con ajuste.

Un total de 537 pacientes (mediana de edad de 76.0 años; RIC de 69.0 a 82.0 años; 360 [67.0%] hombres; mediana desde el inicio de la HIC de 76.0 días; RIC de 29.0 a 146.0 días) fueron asignados de manera aleatoria a retomar el tratamiento con antiagregantes plaquetarios ( $n = 268$ ) o a suspenderlo ( $n = 269$ ).

El criterio principal de valoración de HICsr afectó a 22 de 268 pacientes (8.2%) en el grupo asignado a reiniciar el uso de antiagregantes plaquetarios, y a 25 de 268 (9.3%) en el grupo de interrupción de la terapia (HR ajustado de 0.87; IC 95%: 0.49 a 1.55;  $p=0.64$ ). Se registraron eventos vasculares graves en 72 pacientes (26.8%) asignados a retomar la terapia con antiagregantes plaquetarios, y en 87 pacientes (32.5%) asignados a su interrupción permanente (HR de 0.79; IC 95%: 0.58 a 1.08;  $p=0.14$ ).

Los resultados del presente estudio indican que en pacientes con HIC en el contexto del tratamiento con agentes antitrombóticos no existen diferencias significativas en el riesgo de recurrencia sintomática o de eventos vasculares graves, en asociación con el reinicio o la suspensión de los antiagregantes plaquetarios. Por lo tanto, el reinicio de terapia con antiagregantes plaquetarios sería seguro, en pacientes con indicación de prevención secundaria de eventos cardiovasculares.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/168894](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/168894)

## 7 - Ejercicio Aeróbico e Hipertensión Arterial

Liang J, Zhang X, Tao J y colaboradores

**Hypertension.** 2021 Abr;77(4):1141-1153

La hipertensión arterial (HTA) representa una de las principales causas de morbimortalidad cardiovascular en el mundo; el mecanismo subyacente es el daño orgánico microvascular y macrovascular inducido por la HTA. Las alteraciones funcionales y estructurales de la microcirculación desempeñan un papel clave, a través de la rarefacción microvascular (RMV). Se ha demostrado que el ejercicio aeróbico, una de las estrategias de intervención en el estilo de vida, disminuye significativamente la presión arterial (PA) en las personas con HTA, y la RMV en personas y en animales con diabetes tipo 2 (DBT2).

Las células progenitoras endoteliales (CPE) participan en los mecanismos de reparación endotelial y se clasifican en CPE tempranas y CPE tardías; estas últimas están involucradas en la neoformación de

vasos sanguíneos. En la HTA, la caída en la capacidad angiogénica de las CPE tardías se correlaciona con el grado de RMV, y el ejercicio aeróbico parece ser efectivo para revertir esta caída, aunque no ha sido adecuadamente comprobado en estudios clínicos.

El sistema de transducción de señales celulares NOTCH es un regulador crítico para el desarrollo vascular, su diferenciación y su homeostasis. El receptor NOTCH y su ligando están elevados en la HTA, pero no se conoce si esta alteración es responsable de la menor capacidad angiogénica de las CPE tardías en pacientes con HTA. El sistema NOTCH está también relacionado con la transducción de señales de la sintasa del óxido nítrico en el endotelio, y se postula que esta relación interviene en la angiogénesis.

No existen actualmente estudios sobre el impacto del ejercicio aeróbico en la angiogénesis mediada por las CPE tardías, y sobre los mecanismos relacionados con la RMV de la HTA. El estudio EXCAVATION-CHN1 (*Exercise on Microvascular Rarefaction in Chinese Mild Hypertensive Patients*) fue diseñado para evaluar el efecto del ejercicio aeróbico en pacientes hipertensos, examinando la asociación entre PA, RMV, sistema NOTCH y capacidad angiogénica de las CPE tardías, y su modificación con el ejercicio aeróbico.

El EXCAVATION-CHN1 fue un estudio controlado, aleatorizado, no enmascarado, de grupos paralelos, realizado en un único centro en China, entre 2015 y 2017. En total, 141 pacientes con HTA esencial leve fueron asignados aleatoriamente al grupo intervención con ejercicio aeróbico ( $n = 75$ ) y al grupo control ( $n = 66$ ), después de haber firmado un consentimiento informado.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes de sexo masculino, de entre 18 años y 40 años de edad, no fumadores, con HTA primaria (PA sistólica 140 mm Hg a 159 mm Hg y PA diastólica 90 mm Hg a 99 mm Hg), que no recibieran medicación (antihipertensivos, hipolipemiantes, productos fitoterápicos, antidepresivos, productos de la medicina tradicional china), y sin realizar actividad física regular en los cuatro meses previos.

Los criterios de exclusión fueron: HTA secundaria, enfermedades sistémicas (diabetes, infección por VIH, hepatopatía, insuficiencia renal crónica, tuberculosis, enfermedades autoinmunitarias, enfermedad cardiovascular, arritmias cardíacas, vasculopatía periférica, evento vascular cerebral) e incapacidad para cumplir con el seguimiento.

Todos los participantes realizaron una prueba de ejercicio cardiopulmonar antes de la iniciación del protocolo, y les fue indicada una dieta predeterminada, con exclusión del alcohol y del tabaco. El protocolo de ejercicio aeróbico fue realizado con control de un ergómetro eléctrico, cinco días a la semana, durante 12 semanas. Durante el período de estudio, los pacientes realizaron monitoreo ambulatorio de la PA.

La densidad de capilares de la piel fue determinada por capilaroscopia intravital. La perfusión de la retina fue evaluada por angiografía tomográfica de coherencia

óptica. La confiabilidad de ambos métodos fue determinada por el mismo grupo de investigadores en estudios previos.

Las CPE fueron cultivadas a partir de células sanguíneas mononucleares, e identificadas como CPE tardías por métodos de biología molecular. El receptor NOTCH y sus ligandos fueron identificados por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa en tiempo real. Los genes asociados con la angiogénesis se identificaron por PCR de transcripción inversa. Un modelo con animales (ratones) fue utilizado para determinar la capacidad angiogénica de las CPE humanas. Todos los estudios se hicieron antes de comenzar el programa de actividad física y al finalizarlo.

Los criterios de valoración primarios fueron los cambios en la densidad de capilares cutáneos, en la densidad de capilares retinianos y en la extensión del área no perfundida, antes del protocolo de ejercicios aeróbicos y a las 12 semanas de haberlo aplicado en forma continua. El criterio de valoración secundario fue la variación de la PA. Las variables continuas son descriptas como medias  $\pm$  desviación estándar. Fue utilizada la prueba de la  $t$  de Student para comparar las diferencias entre las características basales de ambos grupos, y las diferencias antes/después en los criterios de valoración. El efecto del programa de ejercicios fue analizado con ANOVA para mediciones repetidas, y las correlaciones con análisis de regresión lineal. Se utilizó análisis de regresión lineal múltiple, con ajuste para factores de confusión, para determinar los factores predictivos de RMV. Los resultados son expresados con el coeficiente beta y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Todas las pruebas fueron bilaterales y la significación estadística fue fijada en un valor de  $p < 0.05$ .

La edad promedio de los pacientes fue  $35.83 \pm 6.76$  años. No se encontraron diferencias significativas en las características basales de ambos grupos. La PA sistólica inicial fue  $140.31 \pm 5.3$  mm Hg y la PA diastólica,  $88.45 \pm 5.79$  mm Hg. Después de las 12 semanas de intervención con un programa de ejercicios aeróbicos, el grupo control no mostró cambios significativos en la densidad capilar cutánea o retiniana ni en el área no perfundida de la retina. En el grupo intervención, en cambio, después de 12 semanas de ejercicios aeróbicos, se observó un aumento significativo de la densidad capilar cutánea y retiniana, disminución del área no perfundida de la retina y disminución de la PA. En el análisis de regresión multivariada, la PA sistólica se correlacionó con la densidad capilar cutánea y con la densidad capilar de la retina. El ejercicio aeróbico mejoró la función cardiopulmonar, la tolerancia al ejercicio y la PA pico durante el ejercicio. El grupo intervención mostró también aumento de la capacidad angiogénica de las CPE y disminución de la expresión del receptor NOTCH-1.

Los autores indican que los principales resultados del estudio fueron: los pacientes hipertensos mostraron densidad capilar reducida en la piel y en la retina, que

se correlacionó con la PA sistólica y con la capacidad angiogénica disminuida de las CPE tardías; el ejercicio aeróbico redujo en forma marcada la RMV hipertensiva, con mejoría de la capacidad angiogénica de las CPE tardías, tanto *in vitro* como *in vivo*, y el ejercicio aeróbico mejoró la capacidad angiogénica de las CPE tardías en la HTA, a través de la regulación del sistema NOTCH de transducción de señales.

Actualmente se sostiene en forma mayoritaria que las alteraciones microvasculares (reactividad microvascular, densidad microvascular) pueden preceder y agravar la HTA, contribuyendo al daño de los órganos preferentemente afectados. La RMV lleva a aumento en la resistencia vascular periférica, con empeoramiento de la HTA. En este estudio, los investigadores hallaron una reducción en la densidad capilar de la piel y de la retina en los pacientes hipertensos. Por otro lado, la elevación de las densidades capilares está asociada con la normalización de la PA. La RMV es considerada por muchos investigadores como un objetivo esencial para el tratamiento farmacológico y no farmacológico de la HTA.

El ejercicio aeróbico es una de las intervenciones clave en el tratamiento no farmacológico de la HTA. El ejercicio aeróbico disminuye la PA y mejora la capilarización, el metabolismo y la angiogénesis en el músculo esquelético y en el músculo cardíaco. Los datos de este estudio indican que después de 12 semanas de ejercicio aeróbico de intensidad moderada en pacientes hipertensos, hubo disminución de la PA sistólica y de la PA diastólica, aumento de la densidad capilar cutánea y retiniana, y disminución del área no perfundida de la retina, lo que sugiere un efecto beneficioso sobre la RMV. Se sabe que la RMV incrementa la resistencia periférica e induce aumento de la poscarga ventricular, HTA y trastornos microcirculatorios. En el análisis de regresión multivariada se identificó solo la PA sistólica como el factor independiente correlacionado con la disminución de la densidad capilar.

Investigaciones recientes han mostrado que la proliferación y la actividad de las células endoteliales es un proceso firmemente coordinado en la angiogénesis. El papel regulador es compartido por varios mecanismos celulares, entre ellos el sistema NOTCH de transducción de señales. El ejercicio aeróbico estimula la movilización de las CPE desde la médula ósea. El aumento del sistema NOTCH se correlaciona con menor capacidad angiogénica de las CPE tardías. En este estudio, la alta expresión del receptor NOTCH-1 observada en los pacientes hipertensos mostró inhibición significativa como respuesta al ejercicio aeróbico.

Los autores mencionan algunas limitaciones del estudio: los pacientes incorporados al protocolo tenían HTA leve y un rango etario limitado; se incluyeron solo individuos de sexo masculino por considerar que el período menstrual podía afectar el protocolo de ejercicio aeróbico en las mujeres, y la intensidad del ejercicio en este protocolo puede haber sido más que moderada para una parte de los pacientes.

En conclusión, el ejercicio aeróbico puede reducir la RMV en pacientes hipertensos, efecto debido parcialmente a la restauración de la capacidad angiogénica de las CPE tardías, con participación del sistema NOTCH-1 de transducción de señales.

 + Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/169671](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/169671)

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



# Autoevaluaciones de la lectura

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

TM N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	Señale el enunciado correcto para el tratamiento con anticoagulantes orales directos (ACOD), en pacientes con tromboembolismo venoso (TEV) asociado con cáncer:	A) Los ACOD serían algo más eficaces que la heparina de bajo peso molecular. B) Los ACOD serían algo menos seguros que la heparina de bajo peso molecular. C) Los ACOD serían mucho más seguros que la heparina de bajo peso molecular. D) Los ACOD serían mucho menos eficaces que la heparina de bajo peso molecular. E) A y B son correctos.
2	Señale el enunciado correcto para la fibrilación auricular (FA):	A) La FA se asocia con alrededor de 90% más riesgo de eventos vasculares fatales, como evento vascular cerebral, enfermedad cardíaca isquémica, insuficiencia cardíaca y demencia vascular. B) La disminución de la presión arterial disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares graves en pacientes con FA. C) Las reducciones relativas del riesgo son proporcionales a la magnitud de la reducción de la presión arterial. D) Todos los enunciados son correctos. E) El tratamiento antihipertensivo no reduce el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con FA.
3	Señale el enunciado correcto para los anticoagulantes orales directos (ACOD) para la prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con obesidad mórbida.	A) Los ACOD se asocian con eficacia similar a la warfarina. B) Los ACOD se asocian con eficacia similar a las heparinas de bajo peso molecular. C) Los ACOD son igual de seguros en términos del riesgo de sangrado. D) Todos los enunciados son correctos. E) Los ACOD son más eficaces para la prevención.
4	¿Cuáles son los efectos del tratamiento con eritropoyetina humana recombinante (EHR) en pacientes con anemia por daño renal agudo?	A) Reducción de la necesidad de transfusiones y de la mortalidad. B) Reducción de la necesidad de diálisis. C) Mejoras de los índices de recuperación renal completa o parcial. D) Todos ellos. E) Ningún beneficio.

## Respuestas correctas

TM N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	A y B son correctos.	En una revisión sistemática con metanálisis, el riesgo de TEV recurrente fue inferior, aunque de manera no significativa, con los ACOD, respecto del uso de heparina de bajo peso molecular. Por el contrario, el riesgo de sangrado grave y de sangrado no grave clínicamente relevante fue más alto, aunque no significativamente, con los ACOD.	E
2	Todos los enunciados son correctos.	Los resultados de un metanálisis indican que el tratamiento antihipertensivo reduce el riesgo de eventos cardiovasculares graves en pacientes con FA, al igual que en enfermos sin FA.	D
3	Todos los enunciados son correctos.	En una revisión sistemática con metanálisis, la incidencia de TEV y de sangrado grave fue similar en todos los grupos.	D
4	Todos ellos.	En un estudio clínico controlado y aleatorizado, respecto de los cuidados convencionales, el tratamiento con EHR no se asoció con ningún beneficio.	D



