NOVIEMBRE 2021 - EDICIÓN DIGITAL

59

Revista de la SOCIEDAD DE CARDIOLOGIA DE CORRIENTES

Editorial.

En qué momento de la Enfermedad de Chagas, menos parece ser más.

Regreso al deporte en atletas recuperados post Covid-19 (Guías para su manejo)

Arritmias y Covid-19, en búsqueda de la evidencia

Hipertrigliceridemia severa en paciente joven

Terapia antitrombótica en pacientes con fibrilación auricular e intervención coronaria percutánea: un cambio de paradigma

Foto de Juan Augusto Pirchi

REVISTA DE LA SOCIEDAD DE CARDIOLOGIA DE CORRIENTES

AÑO 18 - Nº 59
NOVIEMBRE 2021 - VERSIÓN DIGITAL 8

Publicación Oficial de la Sociedad de Cardiología de Corrientes
Sede en Corrientes
Bolívar 1334 - (3400) Corrientes
Tel. (0379) - 4410000 interno 117.

Colegio Médico de Corrientes
Pellegrini 1785 - (3400) - Corrientes

Director de la Revista
Dr. Edgar Horacio García
edgarga65@yahoo.com.ar

Comité Editorial
Dr. Guillermo Aristimuño
Dra. Mariela Onocko
Dr. Matías Comisario
Dr. Esteban Villegas

Secretaria de la Sociedad
Dg. Celina García Matta

Diseño y Diagramación de la Revista
Dg. Celina García Matta
garciamatta@gmail.com

Distribución entre sus asociados.
Las colaboraciones firmadas expresan la opinión de sus autores y no reflejan necesariamente el pensamiento de esta publicación.

Secretaría Permanente FAC
Bulnes 1004 (1176) Buenos Aires
Tel/Fax: (011) 4862 0935 / 4866 5910
E-mail *adm-fac@fac.org.ar*
http://www.fac.org.ar

COMISION DIRECTIVA 2020-2021

PRESIDENTE
Dr. Jorge Luis Riera Stival

VICEPRESIDENTE
Dr. José María Silveyra

SECRETARIA
Dra. María Lorena Coronel

PROSECRETARIO
Dr. Jorge Cialzeta

TESORERO
Dr. Rodrigo Zoni

PROTESORERO
Dr. Rolando Pantich

VOCALES
1. Dr. Jorge Kriskovich
2. Dra. Mariano Romero Vidomlansky
3. Dr. Fernando Echeverría
4. Dra. Perla Alejandra Barrios

ORGANO DE FISCALIZACION
Miembros Titulares
Dra. Stella Maris Macín
Dr. Edgar Horacio García
Dr. Abel Colomba (suplente)

SUMARIO

Editorial.
Dr. Edgar García _____ *PAG. 2*

En qué momento de la Enfermedad de Chagas, menos parece ser más.
Dra. María del Carmen Bangher _____ *PAG. 3*

Regreso al deporte en atletas recuperados post Covid-19 (Guías para su manejo)
Dr. Alejandro Amarilla _____ *PAG. 8*

Arritmias y Covid-19, en búsqueda de la evidencia
Dr. Mariano Villalba _____ *PAG. 12*

Hipertrigliceridemia severa en paciente joven
Dr. Francisco Horak _____ *PAG. 14*

Terapia antitrombótica en pacientes con fibrilación auricular e intervención coronaria percutánea: un cambio de paradigma
Dra. Mariela Onocko _____ *PAG. 17*

visite nuestra web
www.socacorr.org.ar

EDITORIAL

Y casi sin querer estamos de nuevo llegando a fin de año, año duro, año de la PANDEMIA POR COVID, de encuentros virtuales, de luchas para lograr la inmunidad de la población a través de las vacunas, de muchas personas que se enfermaron y de muchas otras que se nos adelantaron por la enfermedad y partieron antes de tiempo. Una oración para ellos y un homenaje sentido para el personal de salud que estuvo en la trinchera en esta dura batalla.

Y aquí está la SO.CA.CORR. como siempre, mejorando sus fronteras, ampliando la base de la pirámide. Con muchos colegas jóvenes cargados de fuerza, determinación y formación, que caracterizó y persiste desde sus inicios a la SOCA. Distinguiéndose en la esfera nacional entre otras sociedades y llevando adelante la conducción de la Federación Argentina de Cardiología en su mesa directiva conducida por Eduardo Perna y muy bien acompañado por todo su plantel.

Se están concluyendo las gestiones para generar la aplicación de la SOCA con un gran trabajo de sus ideólogos, logrando apoyo institucional y económico de la industria farmacéutica, para una plataforma electrónica realmente atractiva, y con una amplia gama de opciones de utilización que podrá ser bajada y utilizada en forma libre por quienes quieran estar actualizados no solo en nuestra especialidad, sino en un abanico extenso de posibilidades de lectura médica, dentro de las cuales claramente estará nuestra revista. Además contará con áreas de discusión, de presentación de casos clínicos y distintos tópicos de interacción entre todos aquellos que la ocupen. Desde ya, los invitamos a que la tengan todos nuestros colegas cardiólogos y estimulen a otras especialidades para su uso.

En estas líneas debe mencionarse el esfuerzo y dedicación que realizó la actual comisión directiva de la sociedad, que se encuentra a 2 meses de concluir con dicha actividad, y destacar fundamentalmente la reforma del estatuto de la misma, que fuera aprobada en asamblea general extraordinaria y que busca ampliar los miembros, llegando a otros actores de la cardiología y de la medicina en general, además de ser más previsibles las acciones a futuro.

Finalmente, no tengo nada más que agradecimientos para aquellos que nos permiten seguir con las publicaciones de esta revista, enviando el material que sigue y que les recomiendo leer y difundir. Y un gran reconocimiento a la Dra Mariela Onocko quien tiene en sus espaldas la recolección del material publicado en cada edición.

Un gran abrazo del grupo de editores para todos.

Dr. Edgar García
Ex-Presidente SOCACORR
Director de la revista

Dra. María del Carmen Bangher
Jefe del Departamento de Infectología del Instituto de Cardiología J F Cabral.

En qué momento de la Enfermedad de Chagas, menos parece ser más.

La enfermedad de Chagas está clasificada por la OMS como una enfermedad desatendida considerando así a las enfermedades infecciosas (EID), transmitidas por vectores, que afectan principalmente a las poblaciones más pobres y con un limitado acceso a los servicios de salud; especialmente aquellos que viven en áreas rurales remotas y en barrios marginales.

La prevención y el control de estas enfermedades generalmente relacionadas con la pobreza, requieren un abordaje integrado y multidisciplinario; muchas veces basado en acciones dirigidas al control de los vectores, con acciones multisectoriales e intervenciones costo efectivas para reducir el impacto negativo sobre la salud y el bienestar social y económico de los pueblos de las Américas. (Salud O. M., 2021)
El Chagas es casi 100% curable si se trata en sus etapas iniciales con los medicamentos: Benznidazol y Nifurtimox.

La enfermedad de Chagas es endémica en 21 países de las Américas y afecta a un estimado de 6 millones de personas.
En las Américas, se registran 30.000 nuevos casos cada año, 12.000 muertes en promedio y 8.000 recién nacidos se infectan durante la gestación.

Actualmente, unos 70 millones de personas en las Américas viven en áreas expuestas al Chagas y están en riesgo de contraer la enfermedad. (Salud O. M., 2021)

A nivel nacional, varias organizaciones trabajan denodadamente para colocar a la Enfermedad de Chagas dentro de la agenda de atención en Consultorios Externos considerando que a menor tiempo de transcurrida la infección en el huésped, mayor posibilidad de curación. Esto significa que cuanto más temprano se realice el diagnostico a través de serología, más chances de evitar la afectación cardiaca o digestiva y más chances de curar la enfermedad.

Primer Punto donde menos, es más: a menor edad de diagnóstico más chances de curación.

La Sociedad Argentina de Pediatría ha adherido al Plan de acción para la prevención y el control de la infección por el VIH y las infecciones de transmisión sexual 2016-2021, que aprovecha la plataforma de salud materno infantil para incluir la eliminación de otras enfermedades transmisibles prevenibles en la Región, como la hepatitis B y la enfermedad de Chagas (esta última, en los países donde es endémica).La iniciativa ETMI-plus tiene por objetivo lograr y mantener la eliminación de la transmisión materno infantil de la infección por el VIH, la sífilis, la enfermedad de Chagas y la infección perinatal por el virus de la hepatitis B (VHB) como problemas que constituyen un peligro para la salud pública. (Pediatria, 2021). La accesibilidad al diagnóstico precoz de Enfermedad de Chagas en una mujer embarazada facilita la preparación del equipo de salud para realizar el diagnostico a través de exámenes directos en el Recién Nacido (micro hematocrito) y el control por serología entre los 6 y los 8 meses de vida. La detección de un caso positivo en esta etapa inicial de la vida permite el pronto inicio del tratamiento.

Durante la etapa de ingreso escolar o de inicio de actividades deportivas, el pediatra tiene la oportunidad de solicitar serología de Chagas., siempre por dos métodos diferentes como mínimo. Esto requiere que la solicitud de serología para Chagas incluya la petición de: hemaglutinación indirecta (HAI) + ELISA, Inmunofluorescencia indirecta (IFI) + ELISA o bien 2 técnicas diferentes de ELISA. En caso de resultado discordante (una muestra positiva y otra muestra negativa) se

deberá repetir por un método diferente, es decir si la solicitud incluyo HAI+ELISA, solicitar IFI o viceversa.

De acuerdo a la ley nacional de pesquisa neonatal Nro. 26.279, todos los recién nacidos vivos, hijos de madre positiva para T. cruzi, deberían ser estudiados luego del nacimiento para descartar una eventual infección congénita por T. cruzi.. (Salud, s.f.)

La ley 26.281 declara de interés nacional y asigna carácter prioritario, dentro de la política nacional de salud del Ministerio de Salud, y en el marco de la estrategia de Atención Primaria de la Salud, a la prevención y control de todas las formas de transmisión de la enfermedad de Chagas, hasta su definitiva erradicación de todo el territorio nacional. En el artículo 4° reza: — Es obligatoria la realización y la notificación de las pruebas diagnósticas establecidas según Normas Técnicas del Ministerio de Salud, en toda mujer embarazada, en los recién nacidos, hijos de madres infectadas, hasta el primer año de vida y en el resto de los hijos, menores de CATORCE (14) años de las mismas madres y, en general, en niños y niñas al cumplir los SEIS (6) y DOCE (12) años de edad, según establezca la autoridad de aplicación. Son obligatorios los controles serológicos en donantes y receptores de órganos, tejidos y de sangre a transfundir. Los análisis deben ser realizados por establecimientos sanitarios públicos y privados de todo el territorio nacional, de acuerdo con normas técnicas de diagnóstico del Ministerio de Salud. En ningún caso los resultados de los exámenes que se practiquen pueden constituir elemento restrictivo para el ingreso a los establecimientos educativos y cursos de estudios. La serología reactiva sólo se considera a los fines preventivos y de tratamiento que establece la presente ley, debiéndose dar cumplimiento a la Ley N° 25.326, de protección de los datos personales.

Y finalmente en el siguiente ARTICULO 5° — Prohíbase realizar reacciones serológicas para determinar la infección chagasica a los aspirantes a cualquier tipo de empleo o actividad. (Humanos, 2021)

La Administración de Alimentos y Drogas (FDA) de los Estados Unidos aprobó una nueva formulación pediátrica de nifurtimox, una de las 2 drogas disponibles, junto al benznidazol (benznidazol en su formulación de 12,5 mg ha sido registrado en Argentina.) para el tratamiento de la enfermedad de Chagas en niños.

Esta formulación fue aprobada para toda la edad pediátrica incluyendo recién nacidos desde 2,5 kg has los 18 años de edad. La nueva formulación de 30 mg está especialmente formulada para su disolución en el agua, lo que facilita su dosificación y administración a los niños.

La aprobación y registro de esta nueva formulación se obtuvo a partir de un ensayo clínico de fase III prospectivo, con control histórico para evaluar la eficacia, seguridad y farmacocinética de nifurtimox (30 y 120 mg Lampit, Bayer) en 330 niños con enfermedad de Chagas. El estudio fue coordinado por el grupo de Parasitología- Chagas del Hospital de Niños R. Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina, que dirige el Dr. Altcheh, junto al laboratorio Bayer. El grupo de Parasitología forma parte a su vez del Instituto multidisciplinario de investigación en patologías pediátricas (IMIPP) CONICET-GCBA.

El estudio se llevó a cabo en 25 sitios de investigación (red de investigación clínica PEDCHAGAS) en Argentina, Bolivia, y Colombia entre 2016 y 2018. Los 330 pacientes pediátricos fueron seguidos durante un año, después de terminar el tratamiento, evidenciando la seguridad y eficacia del nifurtimox por métodos parasitológicos y serológicos. El estudio continuo con un seguimiento a 4 años para confirmar y validar los resultados obtenidos. Puede obtenerse más información sobre este ensayo clínico en clinicaltrials.gov #NCT02625974 . (Aires, 2021)

Segundo punto: cuando menos, es más: menos tiempo de tratamiento, más chances de cumplirlo sin eventos adversos.

La Guía de Atención del Enfermo con Chagas, publicada en 2018 por el Ministerio de Salud de la Nación realizo una revisión de la evidencia a favor del tratamiento y clasifico a las oportunidades de realizarlo en 4 categorías:

a- Tratar.
b- Probablemente tratar
c- Probablemente no tratar
d- No tratar (Tabla 1)

TRATAR	PROBABLEMENTE TRATAR
• Personas en Fase aguda de Chagas.	• Profilaxis secundaria luego de una reactivación en paciente inmunocomprometido.
• Reactivación en inmunocomprometidos.	• Varones y mujeres, entre 19 y 55 años sin cardiopatia avanzada que opten por tratar.
• Fase crónica en niños y adolescentes menores a 19 años.	
• Fase crónica de mujeres en edad fértil, no embarazadas	
• Donante vivo seroreactivo para T cruzi en trasplante de órganos.	
• Accidente de laboratorio o quirúrgico de alto riesgo con material contaminado con T. cruzi.	
PROBABLEMENTE NO TRATAR	**NO TRATAR**
• Fase crónica con cardiopatia avanzada.	• Pacientes embarazadas.
	• Insuficiencia renal o hepática graves.
	• Trastornos neurológicos graves preexistentes.

Tabla 1. Oportunidades de Tratamiento

Las recomendaciones generales sobre el uso del tratamiento tripanocida para distintos grupos de pacientes, las cuales fueron alcanzadas por consenso del que surgieron las 4 categorías, siguiendo la clasificación propuesta por el grupo GRADE (Sackett 1995, 1997, GRADE 2013) y en 3 niveles de evidencia (Gross 1994, Sosa Estani 2012).

TRATAR: se agrupan en esta categoría aquellas indicaciones para el uso de drogas tripanocidas en las que se considera que la gran mayoría de las personas con información adecuada acuerda en realizar. Se incluyen en esta categoría:

• Fase aguda de cualquier naturaleza (Tipo I) Reactivación en inmunocomprometidos, (Tipo III).
• Fase crónica en niños (Tipo I) y adolescentes menores a 19 años (Tipo II).
• Fase crónica mujeres en edad fértil no embarazadas. (Tipo II)
• Donante vivo seroreactivo para T cruzi en trasplante de órganos cuando el mismo no es de urgencia. (Tipo III)
• Accidente de laboratorio o quirúrgico de alto riesgo con material contaminado con T. cruzi. (Tipo III)

PROBABLEMENTE TRATAR: se incluyen en esta categoría aquellas indicaciones para el uso de drogas tripanocidas en las que se considera que la mayoría de las personas con información adecuada acuerda en realizar, pero en las que una minoría substancial podría no acordar. Se incluyen en esta categoría:

• Profilaxis secundaria luego de una reactivación en paciente inmunocomprometido, hasta recuperación del sistema inmune. (Tipo III)
• Pacientes varones y mujeres, no incluidas en la clasificación de "Tratar", entre 19 y 55 años de edad sin cardiopatía avanzada (Estadio II y III de Kuschnir) que opten por el tratamiento debido a su efecto tripanocida. (Tipo I).

PROBABLEMENTE NO TRATAR: se incluyen en esta categoría indicaciones para el uso de drogas tripanocidas en las que se considera que la mayoría de las personas con información adecuada acuerda en no realizar, pero en las que una minoría substancial consideraría hacerlo. Se incluyen en esta categoría:

• Fase crónica con cardiopatía avanzada. (Tipo I)

NO TRATAR: se incluyen en esta categoría indicaciones para el uso de drogas tripanocidas en las que se considera que la gran mayoría de las personas con información adecuada acuerda en no realizar. Se incluyen en esta categoría:

• Pacientes embarazadas. (Tipo III)
• Insuficiencia renal o hepática graves. (Tipo III)
• Trastornos neurológicos graves preexistentes. (Tipo III)

La innovación más esperada en este punto ha sido la publicación de los resultados del Estudio BENDITA, estudio doble ciego, de fase II, aleatorizado y controlado con placebo realizado en sitios de la Plataforma Chagas que CEADES e ISGlobal coordinan en Cochabamba, Tarija y Sucre, en Bolivia, entre 2016 y 2018. Probó, frente a un placebo, seis tratamientos con benznidazol de diferentes duraciones y dosis, tanto en monoterapia (es decir, benznidazol solo) como en combinación con fosravuconazol, un fármaco antifúngico de amplio espectro.

BENDITA es el primer ensayo controlado aleatorio en evaluar la eficacia de diferentes regímenes de benznidazol. Un total de 210 pacientes adultos con enfermedad de Chagas indeterminada crónica participaron en el estudio, asignados al azar a uno de los siguientes seis regímenes de tratamiento o al placebo:
• El tratamiento estándar de 8 semanas, con una dosis diaria de 300 mg/día de benznidazol en monoterapia.
• Un tratamiento más corto, de 4 semanas, con una dosis diaria estándar de 300 mg/día de benznidazol en monoterapia.
• Un tratamiento más corto, de 2 semanas, con una dosis diaria estándar de 300 mg/día de benznidazol en monoterapia.
• Un tratamiento más corto, de 4 semanas, con una dosis diaria más baja, de 150 mg/día de benznidazol en monoterapia.
• Un tratamiento más corto, de 4 semanas, con una dosis diaria más baja, de 150 mg/día de benznidazol, en combinación con fosravuconazol.
• Un tratamiento de 8 semanas con una dosis más baja, de 300 mg/semana de benznidazol, en combinación con fosravuconazol.

Más del 80% de los pacientes en todos los grupos de tratamiento respondieron al tratamiento (es decir, no tenían parásitos detectables en los análisis de sangre después de completar el tratamiento o en el seguimiento de 12 meses), en comparación con el 3,3% en el grupo de placebo. Las respuestas sostenidas 12 meses después de completarse el tratamiento variaron desde el 82,1% de los pacientes tratados con la dosis estándar de 300 mg de benznidazol durante un período más corto, de 2 semanas, hasta el 88,9% de los pacientes que recibieron la misma dosis durante un período de 4 semanas. La eficacia entre los pacientes que recibieron la dosis estándar de 300 mg de benznidazol combinada con fosravuconazol durante 4 semanas fue del 83,3% y del 84% en pacientes que recibieron una dosis semanal de benznidazol combinada con fosravuconazol durante 8 semanas.

Los nuevos regímenes fueron bien tolerados y tenían muy buenos perfiles de seguridad. No se observaron efectos adversos graves en ninguno de los pacientes que tomaron 300

mg de benznidazol durante 2 semanas. En el grupo que tomó 150 mg de benznidazol durante 4 semanas, solo uno de cada 30 pacientes tuvo que interrumpir el tratamiento debido a los efectos secundarios. De los 30 pacientes que tomaron el régimen estándar de 300 mg/día de benznidazol durante 8 semanas, 6 suspendieron el tratamiento debido a los efectos secundarios. Esta tasa de interrupción del tratamiento fue la esperada y es consistente con otros estudios que utilizan regímenes estándar (5 mg/kg/día durante 60 días).(Tabla 2) (Torrico, 2021)

Loa autores de BENDITA concluyen que regímenes alternativos de benznidazol con duraciones de tratamiento más cortas y dosis más bajas mantienen similar eficacia al régimen estándar actual, con una seguridad superior.
Estos hallazgos tienen implicaciones importantes para mejorar la accesibilidad y disponibilidad de tratamiento. El uso de fosravuconazol en combinación con benznidazol no afecta significativamente la eficacia. Reducir el régimen de tratamiento estándar actual de 8 semanas de benznidazol para un régimen más corto de 2 semanas podría simplificar enormemente el tratamiento de la enfermedad de Chagas y facilitar una mejor adherencia a los pacientes, mejorar el acceso al tratamiento para pacientes con esta enfermedad olvidada durante mucho tiempo.

	Benznidazole 300 mg daily for 8 weeks group	Benznidazole 300 mg daily for 4 weeks group	Benznidazole 300 mg daily for 2 weeks group	Benznidazole 150 mg daily for 4 weeks group	Benznidazole 150 mg daily for 4 weeks plus fosravuconazole group	Benznidazole 300 mg once per week for 8 weeks plus fosravuconazole group	Placebo group
Sustained clearance until 6 months of follow-up (intention-to-treat population)							
N	28	28	29	30	27	29	30
n (%)	25 (89%)	25 (89%)	24 (83%)	25 (83%)	23 (85%)	24 (83%)	1 (3%)
Rate difference vs placebo (95% CI)	86% (73-99)	86% (73-99)	79% (64-95)	80% (65-95)	82% (67-97)	79% (64-95)	–
p value*	<0·0001	<0·0001	<0·0001	<0·0001	<0·0001	<0·0001	–
Sustained clearance until 6 months of follow-up (per-protocol population)							
N	22	27	28	29	24	25	30
n (%)	19 (86%)	24 (89%)	23 (82%)	25 (86%)	20 (83%)	21 (84%)	1 (3%)
Rate difference vs placebo (95% CI)	83% (67-99)	86% (72-99)	79% (63-94)	83% (69-97)	80% (64-96)	81% (65-96)	–
p value*	<0·0001	<0·0001	<0·0001	<0·0001	<0·0001	<0·0001	–
Sustained clearance until 12 months of follow-up (intention-to-treat population)							
N	29	28	29	30	27	29	30
n (%)	24 (83%)	25 (89%)	23 (79%)	24 (80%)	23 (85%)	24 (83%)	1 (3%)
Rate difference vs placebo (95% CI)	79% (64-95)	86% (73-99)	76% (60-92)	77% (61-92)	82% (67-97)	79% (64-95)	–
p value*	<0·0001	<0·0001	<0·0001	<0·0001	<0·0001	<0·0001	–
Sustained clearance until 12 months of follow-up (per-protocol population)							
N	23	27	28	29	24	25	30
n (%)	18 (78%)	24 (89%)	22 (79%)	24 (83%)	20 (83%)	21 (84%)	1 (3%)
Rate difference vs placebo (95% CI)	75% (57-93)	86% (72-99)	75% (59-92)	79% (64-95)	80% (64-96)	81% (65-96)	–
p value*	<0·0001	<0·0001	<0·0001	<0·0001	<0·0001	<0·0001	–
Time to sustained clearance† (per-protocol population)							
Median time, days (95% CI)	9 (8-16)	16 (9-16)	12 (9-64)	15 (9-16)	9 (9-16)	9 (8-16)	358 (358-365)
p value	<0·0001‡	<0·0001§	<0·0001‡	<0·0001§	<0·0001‡	<0·0001§	–

All p values are for comparison of treatment group versus placebo. *χ^2 method. †Kaplan-Meier estimates. ‡Gehan-Wilcoxon test. §Log-rank test.

Table 2: Parasitological clearance based on qualitative PCR

Tabla 2 Resultados preliminares estudio BENDITA

BIBLIOGRAFIA

Aires, G. d. (18 de octubre de 2021). buenosaires.gob.ar. Obtenido de https://www.buenosaires.gob.ar/hospitalgutierrez/noticias/avance-en-el-tratamiento-de-la-enf-de-chagas

Humanos, M. d. (18 de octubre de 2021). Infoleg. Obtenido de http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/130000-134999/131904/norma.htm

Pediatria, S. A. (18 de octubre de 2021). Dia Nacional de Chagas: La enfermedad de Chagas, un problema que merece nuestra atención. Obtenido de sap.org.ar: https://www.sap.org.ar/novedades/172/dia-nacional-de-chagas-la-enfermedad-de-chagas-un-problema-que-merece-nuestra-atencion.html

Salud. (s.f.). salud.gob.ar. Obtenido de https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/chagas-atencion-paciente-infectado-2018.pdf

Salud, O. M. (18 de octubre de 2021). Enfermedades desatendidas, tropicales y transmitidas por vectores. Obtenido de https://www.paho.org/es/temas/enfermedades-desatendidas-tropicales-transmitidas-por-vectores

Torrico, F. (2021). New regimens of benznidazole monotherapy and in combination with fosravuconazole for treatment of Chagas disease (BENDITA): a phase 2, double-blind, randomised trial. Lancet infectious disease, 1129-1140.

AUTOR

Dr. Alejandro Amarilla

Jefe del Departamento de Prevención Cardiovascular del Instituto de Cardiología de Corrientes
Jefe del Servicio de Rehabilitación Cardiovascular del Instituto de Cardiología de Corrientes
Ex presidente del Comité de Cardiología del Ejercicio de la Federación Argentina de Cardiología

Regreso al deporte en atletas recuperados post Covid "Guías para su manejo"

Uno de los desafíos más importante a los que nos enfrentamos en la Cardiología del ejercicio, es dar el apto medico a un deportista competitivo de alta intensidad. Ya que sabemos que este independientemente sea profesional o amateur, va a dejar hasta el último aliento en la competencia y va exigir su sistema cardiovascular más allá del máximo posible de ser evaluado.

Más aún si se trata de un deportista que ha sufrido COVID-19, ya que se trata de una enfermedad con secuelas poco conocidas actualmente.

Los primeros hallazgos imagenológicos publicados mostraron un compromiso miocárdico post COVID en un alto porcentaje, aún en individuos asintomáticos. Estos datos motivaron preocupación en la población medica ya que nos enfrentamos a la posibilidad de que estas imágenes pudieran tener un correlato clínico relevante y provocar una arritmia y una muerte súbita.

Posteriormente fueron surgiendo experiencias de diversos grupos referentes de la cardiología del ejercicio mundial que pusieron luz a la oscuridad, mostrando que claramente estas imágenes no se traducían en eventos, y posteriormente presentando guías de manejo con recomendaciones muy prácticas que hoy podemos seguir para orientar nuestro accionar médico a la hora de evaluar los deportistas post COVID.

En las imágenes de abajo les dejo algunas de ellas de grupos europeos y estadounidenses (Figura 1,2,3) y además se incluye la recientemente publicada guía de ambas sociedades nacionales de Cardiología Guía FAC/SAC de evaluación en deportistas recuperados post COVID (Figura 4).

En un estudio multicéntrico realizado durante septiembre-diciembre de 2020, se encontró que solo el 0,7% de los 3,018 atletas universitarios que dieron positivo en la prueba de infección por SARS-CoV-2 tenían una afectación cardíaca definida, probable o posible relacionada con la infección.

Ninguno experimentó un evento cardíaco adverso y solo cinco (0.2%) requirieron hospitalización por complicaciones no cardíacas de COVID-19.

Estos datos reflejan que la afectación cardíaca no ocurre tanto como habíamos temido inicialmente y estaría en el rango de 0.5% a 3%, dependiendo de cómo se defina la afectación cardíaca, esta cifra es significativamente menor del 30 % o 50% que algunos estudios iniciales insinuaron.

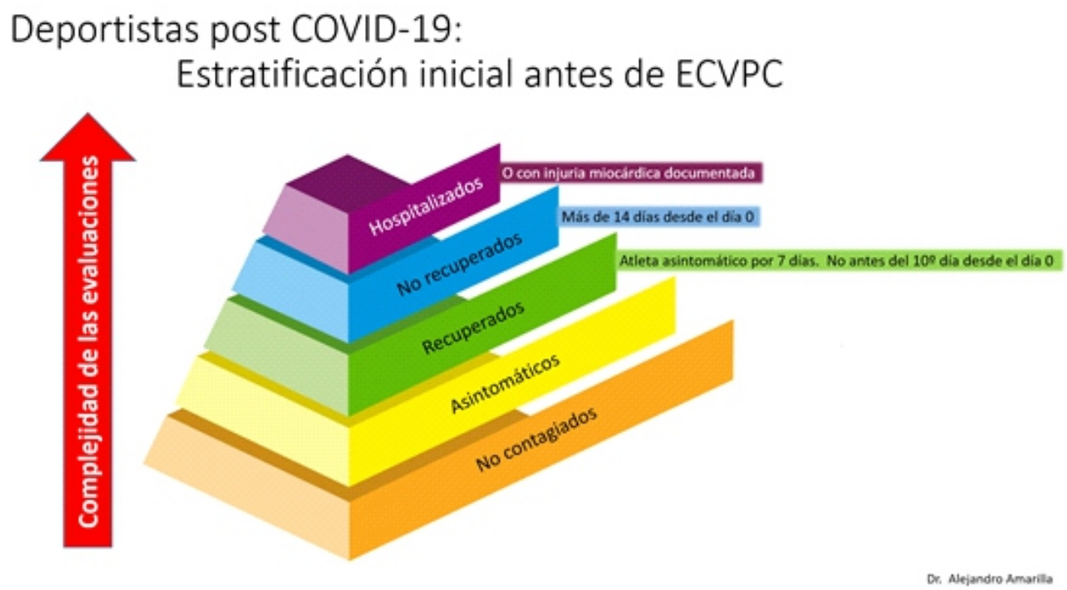


Figura 1.

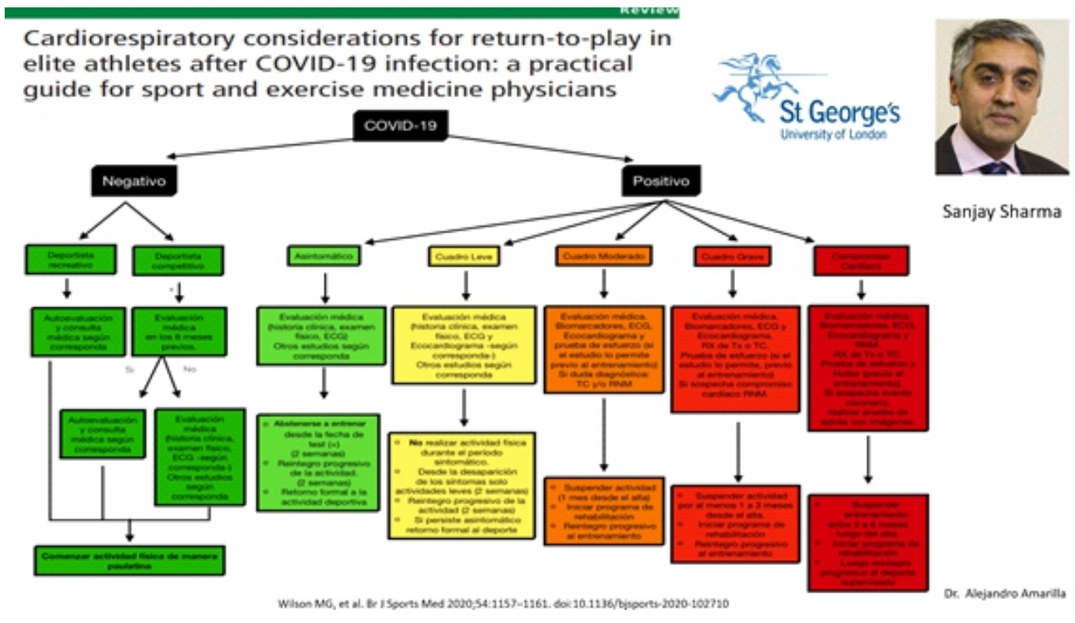
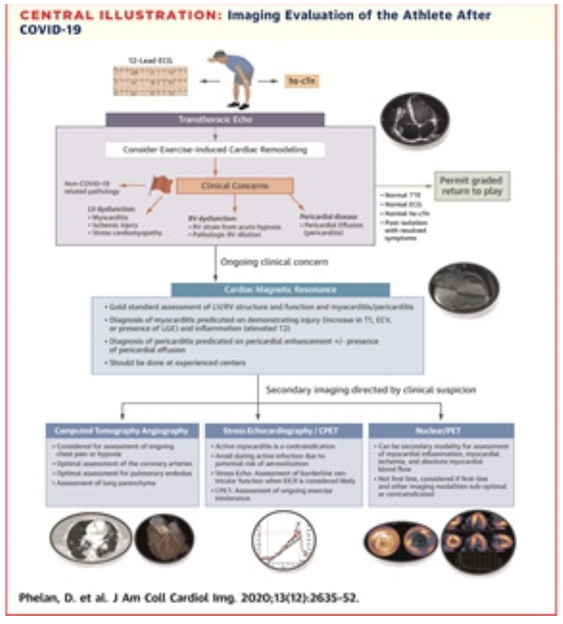
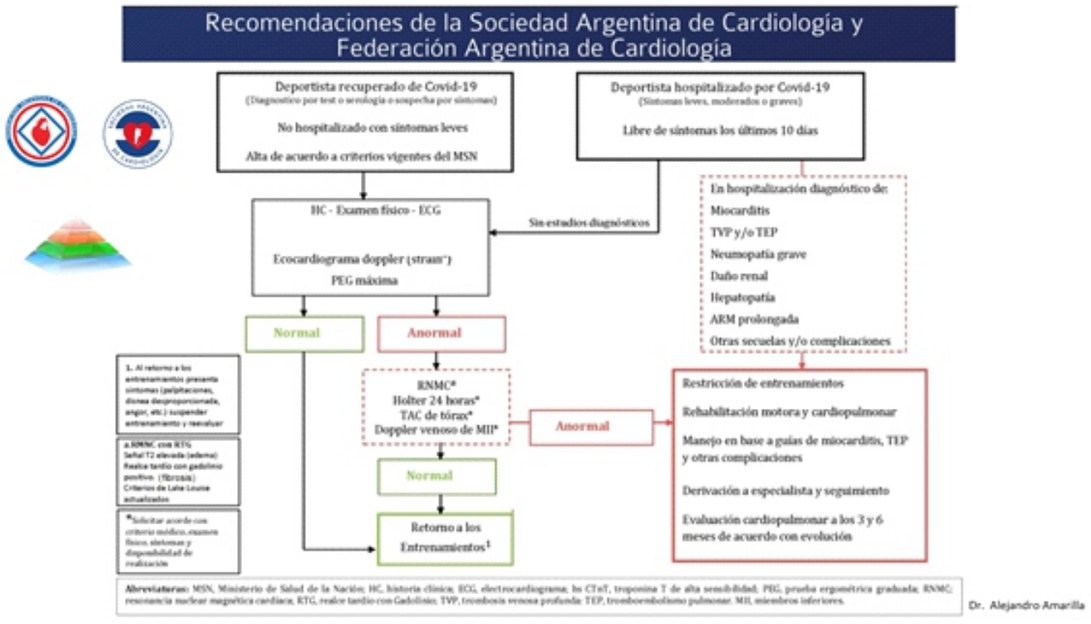


Figura 2.



Dr. Alejandro Amarilla

Figura 3.



Dr. Alejandro Amarilla

Figura 4.

BIBLIOGRAFIA

ACardiorespiratory considerations for return-to-play in elite athletes after COVID-19 infection: a practical guide for sport and exercise medicine physicians Wilson MG, et al. Br J Sports Med 2020;54:1157–1161. doi:10.1136/bjsports-2020-102710

Screening of Potential Cardiac Involvement in Competitive Athletes Recovering from COVID-19: An Expert Consensus Statement https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.10.005

Prevalence of Inflammatory Heart Disease Among Professional Athletes With Prior COVID-19 Infection Who Received Systematic Return-to-Play Cardiac Screening. JAMA Cardiol. doi:10.1001/jamacardio.2021.0565

Physical inactivity is associated with a higher risk for severe COVID-19 outcomes: a study in 48 440 adult patients http://dx.doi. org/10.1136/bjsports-2021- 104080

Physical Exercise as a Multimodal Tool for COVID-19: Could It Be Used as a Preventive Strategy? Int. J. Environ. Res. Public Health 2020, 17, 8496; doi:10.3390/ijerph17228496

AUTOR: Mariano Villalba Abdón.
Residencia de Cardiología del Instituto de Cardiología de Corrientes "Juana Francisca Cabral"

TUTOR: Dr. Héctor Santiago Manzolillo.
Medico Cardiólogo Electrofisiólogo. Servicio de Arritmias del Instituto de Cardiología de Corrientes

ARRITMIAS Y COVID-19, en la búsqueda de la evidencia

INTRODUCCION

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha provocado más de 4.5 millones de muertes en todo el mundo y, como es sabido, se ha asociado a complicaciones cardiovasculares, incluyendo miocarditis, insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo y tromboembolismo pulmonar. Además, existe una creciente evidencia que muestra que las arritmias cardíacas, tanto taquiarritmias como bradiarritmias, son también una de las principales complicaciones. En nuestro país tenemos información que la arritmia más frecuentemente asociada al COVID-19 es la fibrilación auricular, por lo que se presenta una breve revisión bibliográfica sobre la evidencia que presenta este fenómeno, y sus posibles mecanismos fisiopatológicos.

EPIDEMIOLOGÍA

Debido a que aún se disponen datos limitados sobre el brote actual de COVID-19, vale la pena conocer las epidemias históricas de coronavirus debido al SARS-CoV y el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS). En una serie de casos de 70 pacientes con coronavirus del MERS en 2014 en Arabia Saudita, se produjeron arritmias cardíacas, incluidas taquiarritmias y bradiarritmias graves, que requerían implante de marcapasos transitorio en el 15,7% de los pacientes [1]. Aunque el virus influenza pertenece a una familia diferente de virus, se ha observado que es también causa de taquiarritmias, bloqueos AV y fibrilación ventricular, aunque se ha presumido que la mayoría eran secundarias a miocarditis [2]. En un estudio basado en encuestas realizado por Madjid et al., se observó que los pacientes con un desfibrilador automático implantable (DAI) o terapia de resincronización cardíaca con desfibrilador recibieron más descargas del DAI durante la temporada de influenza que durante otros períodos del año. [3].

En pacientes con COVID19, uno de los reportes más grandes e importantes en el mundo sobre arritmias fue realizado por Coromilas et al. [4], en el cual se realizó un análisis retrospectivo con datos de 4526 pacientes de 4 continentes y 12 países, de los cuales 827 presentaron arritmias. De estos, 599 (81.8%) presentaron fibrilación auricular, aleteo auricular o taquicardia supraventricular, 164 (2.7%) presentaron taquicardia ventricular o fibrilación ventricular, y 172 (22.6%) desarrollaron algún tipo de bradiarritmia incluyendo bradicardia sinusal (12.8%), bloqueo AV (8.6 %) o una pausa mayora a 3 segundos (1.2%).

En nuestro país disponemos de información reciente aportada por el registro argentino de complicaciones cardiovasculares en pacientes con COVID-19 [5] en el cual se incluyeron 2750 pacientes de 50 centros de 11 provincias del país. La tasa de complicaciones cardiovasculares fue del 15.3%, siendo la insuficiencia cardíaca (43.5%), las arritmias (33.5%) y el daño miocárdico (31.1%) las más frecuentes. Esta categoría incluyó fibrilación auricular, otras arritmias supraventriculares, arritmias ventriculares y prolongación del intervalo QT. La fibrilación auricular fue la arritmia más común, presentándose en 74 sujetos (17,6% del total de las complicaciones).

Con respecto a la relación de FA y COVID-19, en un estudio unicéntrico que incluyó datos de 658 pacientes con COVID-19, se identificó FA de nueva aparición (NOAF) en 33 pacientes (5%), observando que la prevalencia de NOAF en pacientes COVID-19 hospitalizados era más alta que en la población general, la cual se estima del 0.4 al 1 %. Los pacientes que

(gráfico extraído del registro RACCOVID-19)

desarrollaron FA eran mayores y tenían con mayor frecuencia hipertensión e insuficiencia cardíaca en comparación con los pacientes sin NOAF. La puntuación CHA2DS2-VASc también fue significativamente mayor en los pacientes que desarrollaron NOAF. Los sujetos que desarrollaron NOAF durante la hospitalización tenían proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular, procalcitonina, recuento de leucocitos y proporción de neutrófilos / linfocitos (NLR) más altos en comparación con los que no desarrollaron NOAF [6].

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

El riesgo de presentar arritmias está relacionado con la gravedad de la infección. En pacientes hospitalizados en Wuhan China con COVID-19, en los casos leves que no requirieron ingreso en UTI, solo el 6,9% de los pacientes presentaron una arritmia, en comparación con el 44,4% de los que requirieron ingreso en UCI [7]. Existen diferentes teorías que explican la aparición de arritmias en pacientes COVID-19. Se cree que no se deben simplemente al efecto directo de la infección por COVID-19, sino que probablemente sean el resultado de múltiples mecanismos fisiopatológicos entre los que se encuentran:

HIPOXIA CAUSADA POR AFECTACIÓN DIRECTA DEL TEJIDO VIRAL DE LOS PULMONES

La insuficiencia respiratoria aguda como resultado de una lesión pulmonar por una infección por el nuevo coronavirus puede provocar hipoxia. Siguiendo nuestra comprensión del daño celular inducido por hipoxia, ya que tiene sus raíces en la isquemia miocárdica debido a la oclusión coronaria, la hipoxia puede activar la glucólisis anaeróbica, reduciendo el pH intracelular y aumentando así los niveles de calcio citosólico. Esto, a su vez, puede facilitar despolarizaciones tempranas y tardías, así como alteraciones de causa y temporales en la duración del potencial de acción. La hipoxia también provoca un aumento de los niveles de potasio extracelular, lo que disminuye el umbral de despolarización, acelerando la conducción eléctrica.

MIOCARDITIS

El mecanismo propuesto para la fisiopatología de la miocarditis incluye la lesión miocárdica directa como consecuencia de la afectación directa del tejido viral o debido a la migración extrapulmonar de macrófagos alveolares infectados, y puede predisponer potencialmente a un mayor riesgo arrítmico al interrumpir la conducción eléctrica.

COVID y BRADICARDIA

La conexión con la bradicardia en pacientes con COVID-19 es probablemente multifactorial que varía con la gravedad de la enfermedad y el entorno clínico. Si bien se desconoce el mecanismo exacto, existen varias vías fisiológicas que pueden proporcionar una explicación parcial. Al igual que otras infecciones bacterianas y virales, el COVID-19 puede inducir bradicardia al aumentar la producción y liberación de citocinas inflamatorias. Capoferri et, al. [17] encontraron en sus estudios que, de los marcadores inflamatorios, la interleucina-6 tenía la correlación más fuerte con la

bradicardia relativa y otras arritmias. La interleucina-6 es un marcador inflamatorio significativo asociado con la tormenta de citocinas que se observa en la infección por COVID-19 y se ha informado que tiene un impacto directo en el nódulo sinoauricular, lo que provoca un aumento del tono vagal y una variabilidad mínima de la frecuencia cardíaca que finalmente conduce a una bradicardia relativa.

COVID y FA

Una revisión de posibles mecanismos fisiopatológicos que expliquen la relación de FA y COVID-19 presentó diferentes posibilidades [8].

Receptores ACE-2 en pericitos microvasculares cardíacos

Es sabido que el virus del SARS-CoV2 interactúa directamente con las células cardíacas que expresan los receptores ACE-2. Dentro de esas células se encuentran los pericitos, los cuales envuelven el endotelio en la microcirculación y participan en la integridad microvascular [9]. Si la circulación microvascular está dañada, esto puede causar inflamación, fibrosis cardíaca y trombosis. Los pericitos y las células endoteliales interactúan a través de la señalización paracrina local, la cual se puede interrumpir con la infección por SARS-CoV2. Si esto ocurre, los pericitos o las células endoteliales liberan una serie de factores de crecimiento que intentan restaurar la integridad microvascular, entre los que se encuentran el VEGF, factor de crecimiento de fibroblastos básico, factor de crecimiento epidérmico de unión a heparina, factor de crecimiento de queratinocitos, factor de crecimiento transformante 1 (TβGFβ1), angiotensina 1 (Ang1), Angiotensina 2 (Ang2), factor de crecimiento de hepatocitos, factor de células madre, factor-1 alfa derivado de células estromales y microARN-132. [10] De estos factores, algunos están asociados con la FA, como Angiotensina2 [11] factor de crecimiento transformante-β1, microARN-132, y factor de crecimiento de hepatocitos. [12] Estos factores también contribuyen a la inflamación tisular local, perturbando la electrofisiología celular auricular, ya sea directamente o mediante alteraciones estructurales de la aurícula general o de la arquitectura de la matriz celular [13].

Sistema renina-angiotensina-aldosterona y estabilidad eléctrica auricular

Los receptores de ACE-2 celulares desregulados que resultan de la infección por COVID-19 permiten la formación de angiotensina en contraposición a la angiotensina 1-7. Un aumento de la angiotensina también se asocia con un aumento del edema en el miocardio. En particular, la Ang2 dentro del tejido cardíaco puede promover la liberación de especies reactivas de oxígeno, la activación de factores de transcripción sensibles a redox (NFkB, AP-1 y HIF-1) y la posterior producción/secreción de VEGF y prostaglandinas que pueden aumentar la frecuencia microvascular permeabilidad. (14) En ratones, el tratamiento con Ang 2 aumenta la susceptibilidad a la FA y se documentan cambios eléctricos como aumentos en la duración de la onda P, período refractario efectivo auricular y reducción de la velocidad de conducción del tejido auricular. [15]

Disfunción vascular pulmonar en COVID-19 y estabilidad eléctrica auricular

Una proporción significativa de pacientes con COVID-19 ingresados en unidades de cuidado intensivo evoluciona con síndrome de distres respiratorio aguda (SDRA). La disfunción vascular pulmonar es compleja y se asocia con la liberación de mediadores inflamatorios vasoactivos pulmonares, remodelación vascular y trombosis microvascular, que conduce a una patología significativa del parénquima pulmonar. Los pacientes con SDRA que evolucionan con hipertensión pulmonar tienen un riesgo significativo de aumento de la presión auricular derecha y estiramiento de fibras auriculares que se asocia con un riesgo significativo de desarrollo de FA. [16]

DISCUSIÓN

Las enfermedades cardiovasculares preexistentes, la hipoxia, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), la tormenta de citocinas, la hipotensión, el shock, las trombosis microvasculares, las arritmias, la miocardiopatía inducida por estrés, el shock cardiogénico, la invasión viral del miocardio o la inflamación conducen por completo a una lesión cardíaca. Por este motivo, algunos autores han propuesto el término "Síndrome Cardiovascular Agudo Covid-19" [6].

Si bien se evidenció que la prevalencia de FA en pacientes COVID es mayor que en la población general (6), los pacientes que desarrollaron NOAF durante la hospitalización por COVID-19, tenían más probabilidades de tener hipertensión, insuficiencia cardíaca, edad avanzada y una puntuación CHA2DS2-VASc más alta en comparación con aquellos que no desarrollaron NOAF. Los marcadores inflamatorios también fueron significativamente más altos y la infiltración pulmonar difusa también era más frecuente en los pacientes con COVID-19 que desarrollaron NOAF, lo cual plantea que los pacientes que desarrollaron FA presentaron un mayor grado de enfermedad sistémica. Además, en un estudio prospectivo realizado por Pieralli et al., se informó que el 10,3% de pacientes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad (NAC) experimentaron NOAF (18). En otro estudio que incluyó 32.689 pacientes hospitalizados con neumonía, el 12% de la población del estudio presentó diagnóstico de arritmia cardíaca dentro de los 90 días posteriores al ingreso. También se ha informado que el aumento de las citocinas inflamatorias séricas y la presencia de trastornos metabólicos agudos estaban indicados como desencadenantes de FA durante la hospitalización por neumonía. Estos hallazgos muestran que los pacientes hospitalizados por neumonía pueden tener un mayor riesgo de desarrollar FA.

De acuerdo con la evidencia previa en pacientes con neumonía, encontramos que los marcadores inflamatorios (PCR, procalcitonina, velocidad de sedimentación globular y NLR) aumentaron significativamente entre los pacientes con NOAF en comparación con aquellos sin NOAF. Además, la hipertensión y la insuficiencia cardíaca fueron más frecuentes, y la edad, la puntuación CURB-65 y la puntuación CHA2DS2-VASc fueron significativamente más altas en pacientes con NOAF en comparación con aquellos sin NOAF.

CONCLUSIONES

El entendimiento del impacto del COVID-19 a nivel cardiovascular continúa evolucionando a medida que la evidencia surge. Los mecanismos fisiopatológicos posibles aún no están esclarecidos, siendo probablemente multifactoriales, entre los que podemos mencionar la hipoxia causada directa por afectación pulmonar, miocarditis, isquemia miocárdica, respuesta inmune exagerada, desequilibrios hidroelectrolíticos, efectos adversos medicamentosos. Se plantean también posibles mecanismos a nivel celular que desencadenan una disfunción microvascular a nivel de los pericitos y el endotelio miocárdico que podría generar inflamación miocárdica, fibrosis, edema tisular e incremento de la presión hidrostática intersticial. Todos los mecanismos mencionados anteriormente pueden llevar a trastornos eléctricos que desencadenen arritmias cardíacas, siendo la fibrilación auricular la más frecuente en nuestro medio. Se evidencia que el grado de aparición de arritmias estaría relacionado con el grado de enfermedad sistémica que se presente, ya que, a mayor estado inflamatorio, mayor respuesta inmune inadecuada del huésped, que se asoció a mayor incidencia de arritmias en pacientes críticamente enfermos. Finalmente, la relación entre arritmias cardíacas y el coronavirus 2019 probablemente sea en gran parte debida al grado de afectación sistémica de la enfermedad, y quizás en una ínfima medida a los propios mecanismos fisiopatológicos que caracterizan al propio virus.

BIBLIOGRAFIA

1. Saad M, Omrani AS, Baig K, et al. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia. Int J Infect Dis 2014;29:301–6
2. Estabragh ZR, Mamas MA. The cardiovascular manifestations of influenza: a systematic review. Int J Cardiol 2013;167:2397–403
3. Madjid M, Connolly AT, Nabutovsky Y, Safavi-Naeini P, Razavi M, Miller CC. Effect of high influenza activity on risk of ventricular arrhythmias requiring therapy in patients with implantable cardiac defibrillators and cardiac resynchronization therapy defibrillators. Am J Cardiol 2019;124:44–50)
4. Coromilas EJ, Kochav S, Goldenthal I, Biviano A, Garan H, Goldbarg S, et al. Worldwide survey of COVID-19-associated arrhythmias. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2021; 14(3):e009458
5. RACCOVID-19: First Argentine Registry of Cardiovascular Complications in COVID-19 Patients; Rev Argent Cardiol 2021;89:285-292.
6. Saban Kelesoglu, MD a, Yucel Yilmaz, MD b, Eyup Ozkan, MD b, Bekir Calapkorur, MD b, Mustafa Gok, MD b, Zehra Bestepe Dursun, MD c, Aysegul Ulu Kilic d, Selami Demirelli b, Ziya Simsek b, Deniz Elcık. New onset atrial fibrilation and risk faktors in COVID- 19; doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2020.12
7. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–Infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020;323(11):1061. https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585
8. E. Stone, H. Kiat, C. S. McLachlan. Atrial fibrillation in COVID-19: A review of possible mechanisms. The FASEB Journal. 2020;34:11347–11354
9. Murray IR, Baily JE, Chen WCW, et al. Skeletal and cardiac muscle pericytes: functions and therapeutic potential. Pharmacol Ther.2017;171:65-74. doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.09.005.
10. Sweeney M, Foldes G. It takes two: endothelial-perivascular cell cross-talk in vascular development and disease. Front Cardiovasc Med. 2018;5:154. ttps://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00154
11. Bontekoe J, Lee J, Bansal V, et al. Biomarker profiling in stage 5 chronic kidney disease identifies the relationship between angiopoietin-2 and atrial fibrillation. Clin Appl Thromb Hemost. 018;24:269S–276S.
12. Li M, Yi X, Ma L, Zhou Y. Hepatocyte growth factor and basic fibroblast growth factor regulate atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation and rheumatic heart disease via the mitogen-activated protein kinase signaling pathway. Exp Ther Med.2013;6(5):1121-1126
13. Nattel S. Molecular and cellular mechanisms of atrial fibrosis in atrial fibrillation. JACC Clin Electrophysiol. 2017;3(5):425-435.
14. Granger DN, Rodrigues SF, Yildirim A, Senchenkova EY. Microvascular responses to cardiovascular risk factors. Microcirculation. 2010;17(3):192-205. https://doi.org/10.1111/j.1549-8719.2009.00015.x.
15. Jansen HJ, Mackasey M, Moghtadaei M, et al. Distinct patterns of atrial electrical and structural remodeling in angiotensin II mediated atrial fibrillation. J Mol Cell Cardiol. 2018;124:12-25.
16. Nowroozpoor A, Malekmohammad M, Seyyedi SR, Hashemian SM. Pulmonary hypertension in Intensive Care Units: an updated review. Tanaffos. 2019;18(3):180-207.
17. Capoferri G, Osthoff M, Egli A, Stoeckle M, Bassetti S. Relative bradycardia in patients with COVID-19. Clin Microbiol Infect. 2021;27(2):295–6
18. F. Pieralli, B. Biondo, V. Vannucchi, M. Falcone, E. Antonielli, G. De Marzi , C. Casati. Performance of the CHA2DS2-VASc score in predicting new onset atrial fibrillation during hospitalization for community-acquired pneumonia.

AUTOR: Francisco Horak
Residencia de Cardiología del Instituto de Cardiología de Corrientes "Juana Francisca Cabral"

TUTORA: Dra. Mariela Onocko

Hipertrigliceridemia severa en paciente joven

INTRODUCCIÓN

La hipertrigliceridemia severa, definida por el consenso de expertos 2021 de la American Cardiology College (ACC) [1]. como la obtención de un valor de triglicéridos en ayuna mayor a 1000 mg/dl, suele producirse por una deficiencia genética o adquirida en la actividad de la lipoproteínalipasa, si bien es una entidad poco frecuente, está relacionada a una amplia serie de complicaciones siendo la más grave de ellas la pancreatitis aguda, por lo que requiere tratamiento médico inmediato y efectivo para prevenir dicha complicación. Los tratamientos establecidos en estos casos incluyen la intervención nutricional y la administración de altas dosis de estatinas y otras drogas hipolipemiantes. Sin embargo, su inicio de acción farmacológica no es inmediato, por lo que se propone en estos casos severos la terapia con insulina, heparina, y hasta plasmaféresis en pacientes seleccionados, que actúan de manera inmediata sobre el nivel de triglicéridos circulantes.

CASO CLÍNICO

Exponemos el caso de una paciente de 29 años, sin antecedentes cardiovasculares conocidos, que consulta en el año 2016 por dolor precordial en reposo de características atípicas, que cedió espontáneamente, además de episodio iterativos de disnea clase funcional II, motivo por el cual consulta en servicio de emergencias, momento en el cual se encontraba asintomática, por lo que recibe el alta con pedido de EcoDoppler cardíaco que evidenció función sistólica preservada, diámetros normales, motilidad segmentaria normal y una ergometría que evidencia como resultado respuesta normotensiva, excelente capacidad funcional, discontinuado controles posteriormente.

Evoluciona en abril del 2021 con palpitaciones y nuevo episodio de dolor precordial atípico, consultando nuevamente a servicio de emergencia, se realiza electrocardiograma sin alteraciones del segmento ST-T, siendo dada de alta con pedido de laboratorio y control por consultorio externo. Asiste con laboratorio que evidenció hemoglobina glicosilada 10.4%, triglicéridos 14263 mg/dl, colesterol total 1684 mg/dl, HDL 30 mg/dl y LDL 239 mg/dl y hepatograma normal. Al momento no presenta síntomas compatibles con pancreatitis aguda decidiéndose internación en plan de insulinoterapia, prevención de pancreatitis y diagnóstico etiológico.

A su ingreso se indica dieta muy baja en calorías (VLCD) <800 kcal/día, como terapéutica farmacológica se inicia insulina NPH subcutánea, rosuvastatina 40 mg, ezetimibe 10 mg, ácido fenofibrico 135mg. En el diagnóstico de la hipertrigliceridemia se plantearon causas primarias, principalmente las asociadas a la deficiencia o inactividad de la lipoproteinlipasa 1 (LPL1), decidiendo realizar test genéticos por ambulatorio. 72 hs posterior a su ingreso se solicita laboratorio de control que evidencia trigliceridemia de 6342 mg/dl, colesterol total 1571 mg/dl.

Siendo dada de alta con manejo multidisciplinario por clínica, cardiología y nutrición. El 27/5/21 asiste a control, con excelente adherencia al tratamiento con control de glucemia pre y postprandial entre 100-140 mg/dl, realizándose nuevo laboratorio con trigliceridemia de 56 mg/dl, Colesterol total de 94 mg/dl, HDL 56 mg/dl, LDL 27 mg/dl, hepatograma normal. Se recibe informe de test genético que evidencia alteración en una variante de riesgo de la lipoproteína APOA5 que desempeña relevantes funciones en el metabolismo de los triglicéridos estimulando la hidrólisis de los mismos mediante

la activación de la LPL1.

DISCUSIÓN

La hipertrigliceridemia severa está asociado al aumento del riesgo cardiovascular, cuando hablamos de causas primarias de la misma, nos referimos principalmente a las asociadas a la deficiencia de LPL1, que presenta un espectro de trastornos que van desde la deficiencia heterocigota asociada a factores ambientales a otros casos más raros y severos de deficiencia homocigota de LPL. Los genes asociados con la actividad reducida de la LPL incluyen su cofactor APOC2, la proteína de control APOA5, y el receptor de LDL GPIHBP1. Los efectos de estas mutaciones pueden verse agravados por factores ambientales como la dieta, el embarazo y la resistencia a la insulina.

El gen APOA5 se localiza en el cromosoma 11q23.3 y codifica para una Apolipoproteina asociada a las lipoproteínas de alta densidad (HDL), las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y los quilomicrones. Estimula la hidrólisis de triglicéridos, facilita la interacción entre la LPL1 y la APOC2 en el endotelio vascular, se encuentra en concentraciones micromolares, pero tiene profundas acciones reguladores, ya que las mutaciones puntuales de este gen también se asocian con síndromes de quilomicronemia [3]. Se han reportado patrones familiares de deficiencia de APOA5 en la cuales todos presentan hipertrigliceridemia severa [4]. Variantes en este gen se han asociado a susceptibilidad a Hipertrigliceridemia y a Hiperquilomicronemia de inicio tardío. Se ha descrito que pacientes que presentaban mutaciones del gen APOA5 evidenciaban niveles de triglicéridos plasmáticos en un 52% mayor respecto al alelo normal [6].

Con respecto al tratamiento de estos pacientes el objetivo radica en la disminución intensiva de los niveles de triglicéridos7. En estudios observacionales los valores ideales para prevención de pancreatitis se encontraban <5mmol/L(430mg/dL) [8;9]. Existen numerosos trabajos que enuncian la efectividad de la insulino terapia como tratamiento inicial en el paciente diagnosticado por primera vez como mediador de la activación de lipoproteinlipasa, reportándose una disminución de hasta un 80% de los valores iniciales de trigliceridemia en pacientes sometidos a insulinoterapia con y sin diagnóstico de pancreatitis aguda [18,19]. También se ha propuesto la plasmaféresis, aunque dicha práctica se ve limitada por su complejidad, la escasa disponibilidad y los altos costos que conlleva sin mayores beneficios que las demás terapéuticas propuestas [20].

En el manejo ambulatorio la dieta es un factor determinante en el éxito de la terapéutica, se basa en una restricción estricta del consumo de alimentos ricos en grasas incluyendo las saturadas como insaturadas debiendo representar un porcentaje <15% de las Kcal. diarias de la dieta. También debemos tener un estricto control de los carbohidratos (<60% de las kcal diarias) ya que estos pueden usarse como sustrato para formar ácidos grasos a nivel hepático, que luego pueden ser convertidos a triglicéridos y ser exportados en las VLDL, contribuyendo a aumentar aún más la trigliceridemia.

La actividad física también tiene un rol fundamental en el manejo ambulatorio de estos pacientes, debiendo seguir las recomendaciones de la organización mundial de la salud, también mencionadas en el consenso de expertos 2021 de la ACC (Tabla 1)

Con respecto al tratamiento farmacológico las estatinas actúan aumentando la expresión del receptor de LDL y como este receptor usa dos ligandos, APOB100 y, con menor afinidad, apoE, aumenta el aclaramiento de partículas de lipoproteínas Las partículas ricas en TG tienen múltiples moléculas de APO E y una APOB100, por lo que se eliminan preferentemente a pesar de su menor afinidad por el receptor11. Existen datos sólidos en ensayos aleatorizados sobre las estatinas que evidencian una reducción de hasta 700 mg/dl [12].

Otro fármaco de primera línea en el tratamiento de la hipertrigliceridemia severa son los fibratos ya que estos agentes, que actúan sobre el receptor activado por proliferadores de peroxisomas, aumentando la actividad de la LPL y reduciendo los niveles de apoC-3, lo que conduce a un

Implement shared decision-making intervention	TG <500 mg/dL†	TG 500-999 mg/dL†	TG ≥1000 mg/dL‡
Added sugars (percent calories)	<6%	<5%	Eliminate
Total fat (percent calories)	30%-35%	20%-25%§	10%-15%
Alcohol	Restrict	Abstain completely	Abstain completely
Aerobic activity	At least 150 min/wk of accumulated moderate-intensity or 75 min/wk of vigorous-intensity aerobic physical activity (or equivalent combination of both)		
Weight loss (percent body weight)	Recommended weight loss goal is 5%-10% for all patients with elevated TG		

Tabla 1: Recomendaciones de estilo de vida en pacientes con hipertrigliceridemia

mayor aclaramiento de partículas ricas en TG 13.
También se enumeran dentro del tratamiento en casos severos de hipertrigliceridemia farmacos con resultados más discutibles como los ácidos omega 3 que mediante los receptores GPR120 presenta distintas propiedades como aumentar la sensibilidad a la insulina y reducción de la inflamación vascular[14]. También muestran propiedades antiflamatorias y antiapoptóticas de las células pancreaticas[15].

CONCLUSION

La Hipertrigliceridemia severa a menudo es diagnosticada como hallazgo incidental. La deficiencia de LPL y todo el espectro de enfermedades genéticas asociadas a la hipertrigliceridemia severa en pacientes jóvenes son entidades que continúan siendo infradiagnosticadas y no investigadas adecuadamente por su curso asintomático hasta su debut con un cuadro de pancreatitis aguda. El diagnóstico temprano en estos pacientes se traduce en una buena respuesta a las terapias farmacológicas y no farmacológicas de reducción de triglicéridos evitando así las graves complicaciones que este tipo de dislipidemia conlleva, por lo que ante casos similares al expuesto en esta presentación

BIBLIOGRAFIA

1 Salim S. Virani 2021 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of ASCVD Risk Reduction in Patients With Persistent Hypertriglyceridemia: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee JACC Journals Archives Vol. 78 No. 9

3 Jakel H, Nowak M, Helleboid-Chapman A et al. Is apolipoprotein A5 a novel regulator of triglyceride-rich lipoproteins? Ann. Med. 38, 2–10 (2006)

4 Calandra S, Priore OC, Tarugi P, Bertolini S. APOA5 and triglyceride metabolism, lesson from human APOA5 deficiency. Curr. Opin. Lipidol. 17, 122–127 (2006).

5 Pullinger CR, Aouizerat BE, Movsesyan I et al. An apolipoprotein A-V gene SNP is associated with marked hypertriglyceridemia among Asian–American patients. J. Lipid Res. 49, 1846–1854 (2008).

6 Philippa J. Talmud, Emma Hawe, Steve Martin, Michael Olivier, George J. Miller, Edward M. Rubin, Len A. Pennacchio, Steve E. Humphries, Relative contribution of variation within the APOC3/A4/A5 gene cluster in determining plasma triglycerides, Human Molecular Genetics, Volume 11, Issue 24, 15 November 2002, Pages 3039–3046

7 Viljoen A, Wierzbicki AS. Potential options to treat hypertriglyceridaemia. Curr. Drug Targets 10, 356–362 (2009).

8 Lloret Linares C, Pelletier AL, Czernichow S et al. Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. Pancreas 37, 13–12 (2008).

9 Brunzell JD. Clinical practice. Hypertriglyceridemia. N. Engl. J. Med. 357, 1009–1017 (2007)

10 Williams CM. Dietary interventions affecting chylomicron and chylomicron remnant clearance. Atherosclerosis 141(Suppl. 1), S87–S921998

11 Bakker-Arkema RG, Davidson MH, Goldstein RJ et al. Efficacy and safety of a new HMG–CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in patients with hypertriglyceridemia. JAMA 275, 128–133 (1996).

12 Watts GF, Barrett PH, Ji J et al. Differential regulation of lipoprotein kinetics by atorvastatin and fenofibrate in subjects with the metabolic syndrome. Diabetes 52, 803–811 (2003).

13 Goldberg AP, Applebaum-Bowden DM, Bierman EL et al. Increase in lipoprotein lipase during clofibrate treatment of hypertriglyceridemia in patients on hemodialysis. N. Engl. J. Med. 301, 1073–1076

14 Oh da Y, Talukdar S, Bae EJ et al. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. Cell 142, 687–698 (2010).

15 Park KS, Lim JW, Kim H. Inhibitory mechanism of omega-3 fatty acids in pancreatic inflammation and apoptosis. Ann. NY Acad. Sci. 1171, 421–427 (2009).

16 Robert C. Management of Hypertriglyceridemia: Common Questions and Answers Am Fam Physician. 2020 Sep 15;102(6):347-354.

17 Adie V. Diagnosis and treatment of severe hypertriglyceridemia Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 10(4), 505–514 (2012)

18 Rajat G., Tarun R. Management of Hypertriglyceridemia Induced Acute Pancreatitis Biomed Res Int. 2018; 2018: 4721357

19 Thuzar M. Extreme hypertriglyceridemia managed with insulin. Journal of Clinical Lipidology 8, 630-634 2014

20 Stefanutti C, Di Giacomo S, Vivenzio A, Labbadia G, Mazza F, D'alessandri G, Russi G, De Silvestro G, Marson P. Therapeutic plasma exchange in patients with severe hypertriglyceridemia: a multicenter study. Artif Organs. 33:1096-1102, 2009

Dra. Mariela Onocko
Instituto de Cardiología J F Cabral.

Terapia antitrombótica en pacientes con fibrilación auricular e intervención coronaria percutánea: Un cambio de paradigma

Introducción

Hasta un 40% de los pacientes con fibrilación auricular (FA) presentan enfermedad coronaria, muchos de las cuales requieren revascularización[1].

El 8% de los pacientes sometidos a angioplastia coronaria tienen antecedente de FA y, por lo tanto, requieren tratamientos antiplaquetarios y anticoagulantes, lo que incrementa el riesgo de hemorragia[2].

La presencia concomitante de estas condiciones representa un desafío en la práctica clínica, surgiendo la necesidad de definir estrategias asociadas en el tratamiento antitrombótico con un menor riesgo de sangrado.

Terapia doble vs Terapia triple

Es importante mencionar que la doble terapia antiplaquetaria (DAPT) es inferior al tratamiento anticoagulante oral para la profilaxis de eventos tromboembólicos en pacientes con FA y, por lo tanto, no debe usarse como terapia principal.
Para reducir el sangrado y sus graves consecuencias en pacientes con FA que requieren ATC, el ensayo WOEST estudió los efectos de la terapia dual (clopidogrel con warfarina) e ISAR Triple evaluó una versión abreviada de triple terapia (6 semanas)[3].

El ensayo WOEST[4] fue un ensayo abierto que incluyó 563 pacientes que tenían una indicación a largo plazo de anticoagulación y requirió ATC. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir clopidogrel solo con warfarina (Terapia doble) o clopidogrel junto con aspirina y warfarina (Terapia triple). Después de un año de seguimiento, el 44,4% de los pacientes del grupo de triple terapia y el 19,1% del grupo de doble terapia presentaron eventos hemorrágicos (HR= 0,36; IC95%: 0,26–0,50, p <0,0001) .La incidencia de hemorragia recurrente y hemorragia que requirió transfusión también fue menor en la rama doble terapia. Al mismo tiempo, el punto final secundario, que incluía la trombosis del stent y la necesidad de revascularización del vaso diana, fue menor en la rama terapia doble (HR = 0,39, IC del 95%: 0,16-0,93, p = 0,025). El uso de clopidogrel sin ácido acetilsalicílico se asoció con una reducción significativa de las complicaciones hemorrágica, sin aumento de eventos trombóticos.

El estudio ISAR-Triple[5] probó una estrategia diferente. En este ensayo aleatorizado y de etiqueta abierta, se incluyeron 614 pacientes que recibieron anticoagulación oral (ACO) y ATC. Fueron aleatorizados a dos regímenes diferentes de clopidogrel de 6 semanas y 6 meses. La administración concomitante de ácido acetilsalicílico y antagonista de la vitamina K no se modificó en ambos brazos. El punto final primario fue una combinación de muerte, infarto de miocardio, trombosis del stent, accidente cerebrovascular o hemorragia mayor a los 9 meses. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos. El tamaño de muestra pequeño y un diseño de etiqueta abierta nuevamente fueron limitaciones importantes. Los avances en el diseño de stent, conducen a una mayor seguridad y una menor dependencia de la duración y la intensidad de DAPT.

Nuevos anticoagulantes orales

Con el advenimiento de los nuevos anticoagulantes orales (NOAC) con eficacia conservada y tasas de hemorragia atenuadas, la terapia anticoagulante en pacientes con FA y ATC está experimentando un cambio de paradigma. Hay una tendencia a reemplazar la terapia triple convencional

(Antagonistas de la vitamina K + DAPT) por la terapia dual novedosa (NOAC + terapia antiplaquetaria única). Esta estrategia tiene como objetivo disminuir el riesgo de hemorragia, manteniendo los beneficios isquémicos.

La evidencia acumulada de estudios recientes, apoya el concepto de que un anticoagulante oral no antagonista de la vitamina K (NOAC) debería ser el anticoagulante oral de elección.

El estudio PIONEER AF PCI[6] fue el primer ensayo clínico aleatorizado que estudió tres estrategias de tratamiento antiplaquetario y anticoagulante en pacientes con FA sometidos a ATC. Se incluyó en el estudio a un total de 2.124 pacientes y se les realizó un seguimiento de hasta 12 meses. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir, en una proporción 1:1:1, rivaroxabán en dosis baja (15 mg una vez al día) más un inhibidor de P2Y 12 durante 12 meses (grupo 1), rivaroxabán en dosis muy bajas (2,5 mg dos veces al día) más DAPT durante 1, 6 o 12 meses (grupo 2), o terapia estándar con un antagonista de la vitamina K de dosis ajustada (una vez al día) más DAPT durante 1, 6 o 12 meses (grupo 3). Las tasas de hemorragia clínicamente significativa fueron más bajas en los dos grupos que recibieron rivaroxabán que en el grupo que recibió la terapia estándar (16,8% en el grupo 1, 18,0% en el grupo 2 y 26,7% en el grupo 3; HR = 0,59, p <0,001 para el grupo 1 frente al grupo 3; HR = 0,63, p <0,001 para el grupo 2 frente al grupo 3). Las tasas de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron similares en los tres grupos (6,5% en el grupo 1; 5,6% en el grupo 2 y 6,0% en el grupo 3; p=NS).

El REDUAL-PCI[7] fue un ensayo aleatorizado, paralelo y estratificado de 2.725 pacientes con FA que recibieron revascularización coronaria percutánea con un stent. En este ensayo multicéntrico, se asignaron aleatoriamente a 2725 pacientes a terapia triple con warfarina más un inhibidor de P2Y 12 (clopidogrel o ticagrelor) y aspirina (durante 1 a 3 meses) (grupo de terapia triple) o terapia dual con dabigatrán (110 mg o 150 mg dos veces al día) más un P2Y 12inhibidor (clopidogrel o ticagrelor) y sin aspirina (grupos de terapia dual de 110 mg y 150 mg). La incidencia de sangrado mayor o clínicamente significativo fue del 15,4% en el grupo de terapia dual de 110 mg en comparación con el 26,9% en el grupo de terapia triple (HR 0,52; IC 95%, 0,42 a 0,63; P < 0,001 para no inferioridad; P <0,001 para superioridad) y 20,2% en el grupo de terapia dual de 150 mg en comparación con el 25,7% en el grupo de terapia triple correspondiente, que no incluyó pacientes ancianos fuera de los Estados Unidos (HR 0,72 ; IC95%, 0,58 a 0,88; P <0,001 para no inferioridad). Por lo tanto, la terapia dual no fue inferior a la terapia triple con respecto al riesgo de eventos tromboembólicos y la tasa de eventos adversos graves no difirió significativamente entre los grupos.

El estudio AUGUSTUS[8] es un ensayo internacional con un diseño factorial de 2x2, en el que se asignaron aleatoriamente a pacientes con fibrilación auricular que tenían un síndrome coronario agudo o se habían sometido a una ATC y planeaban tomar un inhibidor de P2Y12 para recibir apixabán o un antagonista de la vitamina K y para recibir aspirina o placebo durante 6 meses. Se incluyeron un total de 4.614 pacientes de 33 países. El régimen antitrombótico que incluía apixaban, sin aspirina, resultó en menor tasa de sangrado (10,5% vs 14,7%. IC95% 0,58 a 0,81; P <0,001 tanto para la no inferioridad como para la superioridad) y menor incidencia de muerte u hospitalización que los del grupo de antagonistas de la vitamina K (23,5% vs 27,4%; IC95%, 0,74 a 0,93; P = 0,002), con una incidencia similar de eventos isquémicos.

Finalmente, el ensayo clínico ENTRUST-AF PCI[9] ha aleatorizado a 1.500 pacientes con FA, bajo tratamiento anticoagulante y revascularizados con ATC, a 2 estrategias terapéuticas: Edoxabán (60 mg una vez al día) más un inhibidor de P2Y12 durante 12 meses o un antagonista de la vitamina K (AVK) en combinación con un inhibidor de P2Y12 y aspirina (100 mg una vez al día, durante 1 a 12 meses). La dosis de edoxabán se redujo a 30 mg por día si uno o más factores (aclaramiento de creatinina 15-50 ml / min, peso corporal ≤ 60 kg, o el uso concomitante de inhibidores potentes de la glicoproteína P especificados) estaban presentes. El punto final primario de seguridad (sangrado mayor o clínicamente significativo) se produjo en el 17% de pacientes con el régimen de edoxabán y 20% con AVK (HR 0, 83 IC95% 0,65-1,05; p = 0, 0010 para no inferioridad; p = 0,1154 para superioridad). No se observaron diferencias significativas en los eventos isquémicos.

Terapia antitrombótica peri-procedimiento

En pacientes a quienes se realice una intervención coronaria percutánea programada, los NOAC deberán suspenderse 24hs antes y 48hs antes en caso de enfermedad renal y uso de Dabigatrán. En pacientes que reciben antagonistas de vitamina K, se deberá asegurar un RIN ≤2 para acceso radial y ≤1.5 para acceso femoral. La realización de una intervención percutánea sin suspensión de la anticoagulación, se deberá reservar para procedimientos de urgencia/emergencia.

Los pacientes deben reanudar el tratamiento anticoagulante después de la ATC (antes o en el momento del alta hospitalaria) una vez que se obtiene completamente la hemostasia, no hay evidencia de complicaciones hemorrágicas en curso y no se prevean más intervenciones hospitalarias.

El rápido inicio de acción de un NOAC elimina la necesidad de un agente anticoagulante parenteral después de la ATC. En pacientes que reciben AVK, se sugiere considerar continuar el tratamiento con un agente parenteral hasta obtener un RIN de al menos 1.8 en pacientes con alto riesgo de accidente

cerebrovascular, aunque hay no hay datos que respalden la eficacia de este enfoque.

Idealmente, los pacientes deben ser reevaluados dentro de 1 a 2 semanas luego de la ATC, para valorar la adherencia y determinar cualquier ajuste necesario en los regímenes de tratamiento antitrombótico, así como brindar estrategias adicionales para reducir el riesgo de hemorragia[1].

Duración de tratamiento

El uso de aspirina en pacientes asignados a terapia doble (es decir, NOAC más un inhibidor de P2Y12) se limitó al período peri-ATC, es decir, durante la estancia hospitalaria o hasta 1 semana después de la ATC, a discreción del médico tratante. Sin embargo, dado que el primer mes después de ATC coincide con el más alto período de riesgo para la aparición de complicaciones trombóticas; en pacientes con alto riesgo isquémico/trombótico y en ausencia de criterios mayores de sangrado, es razonable continuar con aspirina hasta 1 mes después de la ATC1-2.

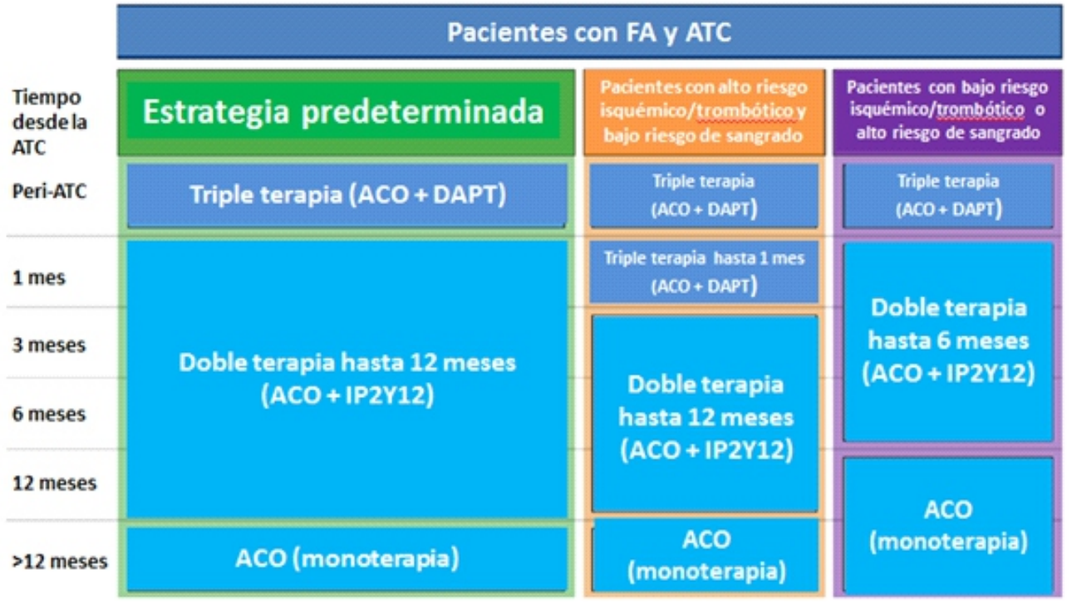
Los inhibidores de P2Y12 orales potentes aumentan el riesgo de hemorragia clínicamente relevante en comparación con clopidogrel, sin un beneficio evidente en términos de reducción de eventos cardiovasculares mayores.10
La terapia dual debe continuarse durante 12 meses, y la monoterapia con anticoagulantes orales debe continuarse a partir de entonces1-2. Sin embargo, en pacientes con bajo riesgo trombótico como así como aquellos con alto riesgo de hemorragia, es razonable interrumpir la terapia inhibidora de P2Y12 a los 6 meses post ATC.

El régimen de dosificación de un NOAC debe ser el recomendado para la protección tromboembólica en pacientes con FA; no se recomienda el uso de dosis más bajas, a menos que se estudie específicamente en ensayos aleatorizados (es decir, rivaroxaban 15 mg).

La continuación de la terapia antiplaquetaria en forma adjunta a NOAC más allá de 1 año debe reservarse solo para seleccionar pacientes con alto riesgo de recurrencias isquémicas y bajo riesgo de hemorragia.

CONCLUSIONES

En pacientes con fibrilación auricular sometidos a ATC, en ausencia de contraindicaciones, los anticoagulantes orales no antagonista de la vitamina K son de preferencia. Sin embargo, la elección deberá incluir una toma de decisiones compartida teniendo en cuenta la experiencia del médico, preferencias del paciente, acceso y costo.



BIBLIOGRAFIA

1. Angiolillo DJ, Bhatt DL, Cannon CP, Eikelboom JW, Gibson CM, Goodman SG, Granger CB, Holmes DR, Lopes RD, Mehran R, Moliterno DJ, Price MJ, Saw J, Tanguay JF, Faxon DP. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A North American Perspective: 2021 Update. Circulation. 2021 Feb 9;143(6):583-596.
2. Gargiulo G, Cannon CP, Gibson CM, Goette A, Lopes RD, Oldgren J, Korjian S, Windecker S, Esposito G, Vranckx P, Valgimigli M. Safety and efficacy of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation with or without acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2021 Apr 9;7(FI1):f50-f60.
3. Pradhan A, Bhandari M, Vishwakarma P, Sethi R. Novel Dual Therapy: A Paradigm Shift in Anticoagulation in Patients of Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. TH Open. 2020 Oct 31;4(4):e332-e343.
4. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijsen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM; WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. Lancet. 2013 Mar 30;381(9872):1107-15.
5. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Sibbing D, Hoppmann P, Schneider S, Fusaro M, Ott I, Kristensen SD, Ibrahim T, Massberg S, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A, Sarafoff N. Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation: The ISAR-TRIPLE Trial. J Am Coll Cardiol. 2015 Apr 28;65(16):1619-1629.
6. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Ianus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. N Engl J Med. 2016 Dec 22;375(25):2423-2434.
7. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merkely B, Zeymer U, Gropper S, Nordaby M, Kleine E, Harper R, Manassie J, Januzzi JL, Ten Berg JM, Steg PG, Hohnloser SH; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2017 Oct 19;377(16):1513-1524.
8. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, Goodman SG, Windecker S, Darius H, Li J, Averkov O, Bahit MC, Berwanger O, Budaj A, Hijazi Z, Parkhomenko A, Sinnaeve P, Storey RF, Thiele H, Vinereanu D, Granger CB, Alexander JH; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2019 Apr 18;380(16):1509-1524.
9. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L.Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial Lancet 2019394(10206):1335–1343.
10. Casula M, Fortuni F, Ferlini M, Fabris F, Oltrona Visconti L, Leonardi S. Meta-Analysis Comparing Potent Oral P2Y12 Inhibitors versus Clopidogrel in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. Am J Cardiovasc Drugs. 2021 Mar;21(2):231-240.