

# Tromboembolismo y Anticoagulación

Vol. 3 - Nº 1 - Octubre 2021

Dirección, Fuentes científicas .....3

## Informes destacados

### Reseñas

- 1 - Los Turnos de Trabajo Nocturno de Larga Duración se Asocian con Riesgo de Fibrilación Auricular y Enfermedad Coronaria**  
*Wang N, Sun Y, Lu Y y colaboradores*  
*European Heart Journal*. 2021 Ago;1-10..... 4
- 2 - Trombocitopenia Inmune Protrombótica luego de la Infección por COVID-19**  
*Tiede A, Sachs U, Ganser A y colaboradores*  
*Blood*. 2021 Jul;138(4):350-353 ..... 5

### Originales

- 3 - Accidente Isquémico Transitorio y Evento Vascular Cerebral Leve en Pacientes con Diabetes Tipo 2**  
*Isama D, Herman W, Ye W*  
*Journal of Diabetes and its Complications*. 2021 Jul;35(7):1-6..... 7
- 4 - Eventos Adversos de las Terapias con Anticuerpos Monoclonales en Pacientes Oncológicos**  
*Moik F, Evelyn Chan W, Ay C y colaboradores*  
*Blood*. 2021 Mar;137(12):1669-1678..... 7
- 5 - Cardiotoxicidad de Antineoplásicos Orales: Estrategias Clínicas para Prevención y Control**  
*Rao V, Reeves D, Lenihan D y colaboradores*  
*Journal of the American College of Cardiology*. 2021 Jun;77(21):2693-2716 ..... 9
- Contacto directo ..... 12
- Autoevaluaciones de la lectura, Respuestas correctas ..... 13-14





Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica (SIIC)

Rafael Bernal Castro  
Presidente

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

#### Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Allevato,  
Sebastián A. Alvano, Pablo  
Bazerque, Daniela Bordalejo,  
Oscar Bruno, Carlos Camilo  
Castrillón, Juan C. Chachques,  
Luis A. 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 Lewi, Antonio  
Lorusso, Javier Lottersberger,  
Olindo Martiño†, Jorge Máspero,  
Marcelo Melero, José M. Méndez  
Ribas, José Milei, Oscar Morelli,  
Amelia Musacchio de Zan, Angel  
Nadales, Carlos Nery Costa, Beatriz  
Oliveri, Tomás Orduna, Domingo  
Palmero, Rodolfo S. Pasqualini,  
Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz,  
Daniel L. Piskorz, Eduardo Pro,  
Guillermo Roccatagliata, Gonzalo  
Rubio, Graciela B. Salis, Oscar D.  
Salomón, Ariel Sánchez, Graciela  
Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A.  
Terragno, Roberto Tozzini,  
Marcelo Trivi, José Vázquez,  
Juan C. Vergottini, Eduardo Vega,  
Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes,  
Ezio Zuffardi.

#### Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

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

#### México, representante comercial:

#### Grupo Percano de Editoras

#### Asociadas

S.A de CV, Ciudad de México  
grupo@percano.mx

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



Información adicional en  
www.siic.salud.com

Colección

Temas Maestros

Serie

# Tromboembolismo y Anticoagulación

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



Volumen 3, Número 1,  
Octubre 2021

## Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)

### Comité de Redacción Científica

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

### Selección y Supervisión Científica

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

## Colección Temas Maestros, serie Tromboembolismo y Anticoagulación

### Fuentes científicas consultadas

ACC Current Journal Review  
Acta Cardiológica Sinica  
American Heart Association (AHA)  
American Heart Journal  
American Journal of Cardiology  
American Journal of Cardiovascular Drugs  
American Journal of Hypertension  
American Journal of Medicine  
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine  
American Journal of the Medical Sciences  
American Society of Nuclear Cardiology Annals of Internal  
Medicine  
Annals of Pharmacotherapy  
Annals of Surgery  
Annals of Thoracic Surgery  
Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux  
Archives of Internal Medicine  
Archives of Medical Research  
Archivos de Cardiología de México  
Arquivos Brasileiros de Cardiologia  
Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia  
Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology  
Atherosclerosis  
BMC Cardiovascular Disorders  
British Heart Journal  
British Journal of Clinical Pharmacology  
British Journal of Hospital Medicine  
British Medical Journal (BMJ)  
Canadian Journal of Cardiology  
Canadian Journal of Physiology and Pharmacology  
Canadian Medical Association  
Journal  
Cardiology in Review  
Cardiovascular Drug Reviews  
Chest  
Circulation  
Circulation Research  
Clinical Cardiology  
Clinical Drug Investigation  
Coronary Artery Disease  
Critical Care Medicine  
Current Journal Review  
Current Opinion in Cardiology  
Diabetes Research and Clinical Practice  
Drugs  
European Heart Journal  
European Journal of Cardio-Thoracic Surgery  
European Journal of Heart Failure  
European Journal of Vascular and Endovascular Surgery  
Gaceta Médica de México  
Heart  
Heart and Lung  
Hypertension  
Hypertension Research  
Indian Heart Journal  
Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery  
International Journal of Cardiology  
International Journal of Clinical Practice  
Italian Heart Journal  
Japanese Heart Journal  
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)Cienica  
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 - Los Turnos de Trabajo Nocturno de Larga Duración se Asocian con Riesgo de Fibrilación Auricular y Enfermedad Coronaria

Wang N, Sun Y, Lu Y y colaboradores

Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai, China

[Long-term Night Shift Work is Associated with the Risk of Atrial Fibrillation and Coronary Heart Disease]

European Heart Journal. 2021 Ago;1-10

*El trabajo en horario nocturno y la exposición a cambios en el horario de trabajo se asocian con riesgo aumentado de fibrilación auricular, de manera independiente del riesgo genético. Estas características laborales también incrementan el riesgo de enfermedad coronaria, no así de evento vascular cerebral o de insuficiencia cardíaca.*

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en la práctica diaria y, a menudo, es causa o consecuencia de insuficiencia cardíaca. Según resultados del *Global Burden of Disease Study* de 2017, alrededor de 37.6 millones de pacientes en todo el mundo tienen FA, incluidos 3 millones con FA de reciente inicio, y 287 000 pacientes fallecidos por FA. La *American Heart Association* señaló que los cambios en los hábitos de vida y la corrección de los factores de riesgo cardiovascular representan medidas útiles de prevención primaria y secundaria de FA. Entre los factores de riesgo de FA se mencionan la obesidad, la apnea del sueño, la hipertensión arterial, la diabetes y otros factores modificables de estilo de vida. Sin embargo, en el contexto de la prevalencia creciente de FA se deben identificar factores adicionales de riesgo.

Los cambios en los turnos de trabajo son cada vez más demandados en las sociedades modernas. Según el sexto *European Working Conditions Survey*, alrededor del 21% de los empleados deben cambiar los turnos de trabajo, es decir trabajar en horarios irregulares (durante la noche, con turnos rotativos y otros). Cada vez más estudios sugieren que el cambio en el turno de trabajo, y particularmente el trabajo en horario nocturno, ejercen efectos adversos sobre la salud de los sujetos. El cambio en los horarios de trabajo se asocia con alteración de los ritmos circadianos y con efectos metabólicos y hormonales desfavorables. La exposición prolongada

a estos cambios sería particularmente desfavorable. El trabajo en horas de la noche se asoció con diversas modificaciones metabólicas y autonómicas que podrían relacionarse con riesgo aumentado de FA.

Se sabe que además de los factores ambientales, ciertos factores genéticos tienen un papel importante en la aparición de FA. En un estudio reciente de asociación de genoma completo se identificaron alrededor de 140 *loci* relacionados con el riesgo de FA. Además, la predisposición genética podría modificar las vinculaciones entre los factores ambientales y las enfermedades cardiometabólicas: sin embargo, las posibles interacciones entre el riesgo genético, el trabajo en horas de la noche y el riesgo de FA se conocen poco.

Con los datos para 283 657 participantes del *UK Biobank* (UKB), en el presente estudio se analizaron los efectos de los cambios en el horario de trabajo sobre el riesgo de FA y otras variables adversas de evolución cardiovascular.

#### Pacientes y métodos

Para la presente cohorte se analizaron 283 657 sujetos sin FA y 276 009 participantes sin enfermedad coronaria, evento vascular cerebral o insuficiencia cardíaca basal, registrados en el UKB. Se obtuvo información acerca de los cambios en los turnos de trabajo en el momento del estudio y en el transcurso de la vida. Mediante modelos de riesgos proporcionales de Cox se estimaron los *hazard ratios* (HR); se calculó el riesgo de FA con ponderación según los factores genéticos de riesgo.

#### Resultados

Durante una mediana de 10.4 años se registraron 5777 casos de FA. Entre los sujetos que trabajaban durante el día, aquellos con cambios muy infrecuentes o ausentes del horario de trabajo, los sujetos con algunas noches de trabajo y las personas que trabajaban comúnmente de noche o con cambios comunes de los turnos de trabajo, se registró una tendencia significativa en aumento del riesgo de FA (*p* para la tendencia de 0.013). El trabajo regular durante la noche o los cambios permanentes en los turnos de trabajo se asociaron con el riesgo más alto de FA (HR de 1.16, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.02 a 1.32).

Los sujetos que trabajaron con cambios de turnos de trabajo durante más de 10 años, o con una frecuencia de 3 a 8 noches por mes tuvieron riesgo aumentado de FA (HR de 1.18, IC 95%: 0.99 a 1.40 y HR de 1.22, IC 95%: 1.02 a 1.45, respectivamente).



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

Las asociaciones entre el trabajo actual durante la noche y los cambios en los turnos de trabajo en el transcurso de la vida no estuvieron modificadas por la predisposición genética.

El trabajo permanente nocturno o los cambios habituales en los turnos de trabajo, el trabajo con estas características  $\geq 10$  años y el trabajo nocturno durante 3 a 8 noches por mes se asociaron significativamente con riesgo aumentado de enfermedad coronaria (HR de 1.22, IC 95%: 1.11 a 1.35, HR de 1.37, IC 95%: 1.20 a 1.58, y HR de 1.35, IC 95%: 1.18 a 1.55, respectivamente). En cambio, para el evento vascular cerebral y la insuficiencia cardíaca, las asociaciones no fueron significativas.

## Conclusión

Los resultados del presente estudio indican que el trabajo en horario nocturno y la exposición regular a cambios en el horario de trabajo se asocia con riesgo aumentado de FA, de manera independiente del riesgo genético. Estas características laborales también incrementan el riesgo de enfermedad coronaria, no así de evento vascular cerebral o de insuficiencia cardíaca.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/168195](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/168195)

## 2 - Trombocitopenia Inmune Protrombótica luego de la Infección por COVID-19

Tiede A, Sachs U, Ganser A y colaboradores

Hannover Medical School, Hannover; Justus-Liebig-University, Giessen, Alemania

[*Prothrombotic Immune Thrombocytopenia after COVID-19 Infection*]

**Blood.** 2021 Jul;138(4):350-353

*La vacuna AZD 1222 de Oxford-AstraZeneca ha tenido un papel vital en el combate contra la pandemia de COVID-19 debido a sus ventajas logísticas, en comparación con otras vacunas. Se han publicado resultados parciales de cuatro ensayos clínicos realizados en diversos países, que indican un perfil de seguridad aceptable y se han emitido licencias en más de 100 naciones.*

La vacuna AZD 1222 de Oxford-AstraZeneca ha tenido un papel vital en el combate contra la pandemia de COVID-19 debido a sus ventajas logísticas, en comparación con otras vacunas. Se han publicado resultados parciales de cuatro ensayos clínicos realizados en diversos países, que indican un perfil de seguridad aceptable y se han emitido licencias en más de 100 naciones.

A partir de marzo de 2021 se han informado eventos trombóticos asociados con trombocitopenia en pacientes inoculados, que causaron una suspensión temporal de las campañas en Europa. Este informe breve indica la experiencia en cinco casos que proveen evidencia respecto de la enfermedad, su espectro de manifestaciones clínicas y la respuesta a la terapia.

## Metodología

Este estudio de un único centro, de cohortes consecutivas, incorporó todos los pacientes que se presentaron a un hospital universitario entre el 8 de marzo y el 4 de abril de 2021 con posibles eventos tromboembólicos y trombocitopenia, dentro de las dos semanas de aplicada la vacuna AZD 1222. Se evaluaron los autoanticuerpos contra el factor antiplaquetas 4 (PF4). Se realizaron análisis de citometría de flujo y ensayos de agregación plaquetaria inducida por heparina.

## Resultados

Las pacientes fueron mujeres de entre 41 y 67 años, que tuvieron los síntomas entre 5 y 11 días luego de la primera dosis de vacuna. La paciente 1 tuvo trombosis del seno venoso cerebral y signos de microangiopatía con anemia hemolítica de Coombs, esquistocitos e insuficiencia renal. La paciente 2 tuvo embolias corticales múltiples y trombos en el arco aórtico. La paciente 3 tuvo dolores de cabeza múltiples y trastornos visuales sin imágenes anormales. Las pacientes 4 y 5 tuvieron un evento tromboembólico y trombosis de la arteria cerebral, respectivamente.

En todos los casos se observaron recuentos de plaquetas reducidos y aumentos del dímero D. Ninguna de las participantes tuvo COVID-19 ni fue tratada con heparina.

Se testean los anticuerpos contra PF4 debido a que el diagnóstico inicial podría haber sido trombocitopenia inducida por heparina; esta prueba dio positiva en todos los casos. Se encontró, además, que el suero de estas pacientes induce agregación plaquetaria independiente de heparina en plaquetas de donantes sanos, y que la AZD 1222 indujo unión de inmunoglobulinas de las pacientes en plaquetas de donantes sanos.

En cuanto al tratamiento, la paciente 1 fue anticoagulada con heparina, mientras que las restantes lo fueron con argatrobán. La paciente 3 se recuperó rápidamente y no requirió más tratamiento.

Las pacientes 2, 4 y 5 recibieron inmunoglobulina en dosis de 1 g/kg de peso durante dos días consecutivos. Luego de este tratamiento, la paciente 2 tuvo una evolución favorable, mientras que las pacientes 4 y 5 tuvieron trombosis de la vena esplénica y oclusión de la arteria poplítea, respectivamente.

La paciente 1 recibió ecilizumab en dosis de 900 mg semanales debido a la microangiopatía trombótica y la insuficiencia renal. La primera afección se resolvió satisfactoriamente y las plaquetas se recuperaron. El ecilizumab también fue administrado a la paciente 4 debido a tromboembolia grave durante la anticoagulación, y mejoró rápidamente luego de esta aplicación.

## Discusión

La experiencia con este tipo de eventos protrombóticos asociados con la vacunación con AZD 1222 es similar a la registrada en la trombocitopenia

autoinmune inducida por heparina. Este trastorno es sumamente raro y, si bien debe demostrarse que la vacunación con esta formulación produce la formación de autoanticuerpos contra PF4, la observación de la unión de anticuerpos de la paciente a plaquetas de donantes sanos inducida por la vacuna sugiere un papel fisiopatológico.

Algunas de las observaciones de este trabajo podrían ser de importancia en la práctica clínica. Los eventos tromboembólicos, la trombocitopenia y los anticuerpos anti-PF4 parecen ser los tres síntomas más importantes y han sido informados por algunas agencias regulatorias europeas. La experiencia indica que estos anticuerpos pueden ser detectados mediante la técnica analítica de ELISA con inmunoglobulina G.

Es importante considerar cuidadosamente la elección del agente anticoagulante. La heparina debe ser evitada en enfermos que puedan presentar trombocitopenia inducida por esta molécula, pero habría sido inocua en la primera paciente. Es necesaria la cautela, dado que la heparina polianiónica podría incrementar el potencial de agregación de los anticuerpos contra PF4. El argatrobán parece ser una alternativa eficaz y segura.

El efecto de la administración intravenosa de la inmunoglobulina es controvertida, aunque fue sugerida por expertos debido a su eficacia en la trombocitopenia inducida por heparina. Se ha informado su efecto antiactivación y antiagregación por los complejos PF4/anti-PF4. Dos de las tres pacientes que fueron tratadas con esta formulación presentaron un evento traumático grave.

El eculizumab sería una alternativa, y fue eficaz en la reversión del cuadro de insuficiencia renal de una de las pacientes, lo que sugiere que habría sido causado por una activación descontrolada del complemento.

En las cinco pacientes se observó un amplio espectro de gravedad, similar a lo comunicado para la trombocitopenia autoinmune inducida por heparina. Estos síntomas fueron desde muy leves hasta anormalmente graves. Por este motivo, es importante destacar que, en el caso de la paciente 3, el tratamiento temprano podría haber evitado complicaciones. Mientras más evidencia surja respecto de este síndrome, los autores sugieren el testeo en personas con trombocitopenia o con signos de tromboembolismo luego de la vacunación.

A pesar de la relación temporal entre la vacunación y la trombocitopenia inmune informada en este trabajo, es importante la cautela al momento de concluir respecto de la seguridad de la vacuna AZD 1222 en la población general, dado el alto nivel de incertidumbre al estimar la incidencia de esta complicación. Las autoridades regulatorias recibieron unas pocas decenas de casos en una población de

25 millones de personas vacunadas. Los riesgos de la COVID-19 incluyen una serie de eventos tromboembólicos propios y justifican la aplicación, a pesar del riesgo de tromboembolismo propio de la vacuna.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/168432](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/168432)



## Originales destacados

### 3 - Accidente Isquémico Transitorio y Evento Vascular Cerebral Leve en Pacientes con Diabetes Tipo 2

Isama D, Herman W, Ye W

**Journal of Diabetes and its Complications.** 2021 Jul;35(7):1-6

El accidente isquémico transitorio (AIT) representa un riesgo grave para la salud, con una prevalencia estimada de 1.96 por cada 1000 personas por año. Además, el AIT es un factor de riesgo de evento vascular cerebral (EVC); luego de un AIT, el riesgo a los 90 días de EVC isquémico es de hasta 17% y alrededor de la mitad de estos eventos ocurren en los primeros 7 días que siguen al evento isquémico agudo.

El EVC es una causa importante de morbilidad y mortalidad, y se asocia con costos sustanciales para los sistemas de salud. Se estima que, como consecuencia del EVC, se pierden alrededor de 116.4 millones de años de vida ajustados por discapacidad. La morbilidad asociada es aún más importante en los pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2). Los enfermos diabéticos tienen, por lo menos, el doble de riesgo de ACV, en comparación con los sujetos no diabéticos.

Los modelos de predicción son usados cada vez con mayor frecuencia en investigación y por las autoridades sanitarias para estimar los costos y los beneficios a largo plazo de las terapias precoces, por medio de modelos computarizados de simulación. Estos modelos tienen numerosas aplicaciones; por ejemplo, se los suele utilizar para estimar los beneficios a largo plazo del diagnóstico precoz y el tratamiento de la hiperglucemia, en pacientes con DBT2, y para recomendar tratamientos rentables en la diabetes tipo 1. Sin embargo, no se dispone de modelos para la predicción del AIT, una entidad que, por su naturaleza transitoria, es difícil de diagnosticar y de estudiar. Los factores de riesgo que anticipan el riesgo de AIT a largo plazo, en pacientes con DBT2, no se conocen con precisión. En dos estudios longitudinales, el *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) y el *Cardiovascular Health Study* (CHS), realizados con sujetos de edad avanzada de la comunidad, se analizó el AIT como criterio de valoración. A partir de estos datos es posible generar un modelo de predicción de riesgo para pacientes con DBT2.

El ARIC fue un estudio epidemiológico prospectivo realizado en 4 condados de los Estados Unidos; se analizaron los factores de riesgo cardiovascular, la etiología y la historia natural de la enfermedad aterosclerótica según la edad y el sexo. Se analizaron en total 15 121 sujetos de 45 a 64 años, sometidos a controles cada 3 años, entre 1987 y 1998; se consideró la incidencia de AIT durante el seguimiento hasta 2014.

El CHS es un estudio longitudinal de observación de enfermedad cardiovascular, con 5800 adultos

evaluados entre 1989 y 1999. Para la investigación se recoge información anual acerca del estado de diabetes, los factores de riesgo cardiovascular y la incidencia de AIT.


Se analizaron conjuntamente los datos de los dos estudios de cohorte, con un abordaje de dos etapas. En primer lugar se aplicaron modelos de efectos aleatorios para el análisis de los factores de riesgo de los individuos entre los controles realizados durante el período de observación.

En segundo lugar se aplicó selección de avance para la creación de un modelo proporcional para la estimación del tiempo hasta el AIT. Se realizó validación cruzada interna del modelo.

Se analizaron 3575 sujetos con DBT2 (incidental o prevalente), de 60 años en promedio e índice de masa corporal (IMC) de 30 kg/m<sup>2</sup> en promedio. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 8.8 años, con un total de 38 364 personas-año de seguimiento.

Durante el seguimiento de 38 364 persona-años se produjeron 69 eventos de AIT. En los modelos de variables múltiples se identificaron las variables predictivas de AIT, a saber, edad en el momento del diagnóstico de la diabetes (*hazard ratio* [HR] de 1.13; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.05 a 1.21 por año), presión arterial sistólica (HR de 1.25; IC 95%: 1.04 a 1.49 por cada 10 mm Hg), y antecedente de insuficiencia cardíaca congestiva (HR de 2.08; IC 95%: 1.26 a 3.42). Se observó una relación en forma de "U" entre la presión arterial diastólica y el AIT. La mediana del índice C de Harrell con validación cruzada fue de 0.80.

En el presente estudio se genera un modelo validado internamente para la predicción de AIT en pacientes con DBT2; los resultados globales con los datos de dos estudios epidemiológicos a gran escala permiten establecer que el control de la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca son factores importantes para la prevención de la enfermedad vascular cerebral.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/167668](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/167668)

### 4 - Eventos Adversos de las Terapias con Anticuerpos Monoclonales en Pacientes Oncológicos

Moik F, Evelyn Chan W, Ay C y colaboradores

**Blood.** 2021 Mar;137(12):1669-1678

Los pacientes oncológicos tienen mayor riesgo de presentar tromboembolismo venoso (TEV) y arterial (TEA). Este aumento de riesgo es multifactorial y se ha informado que el empleo de quimioterapia basada en platinos, en agentes hormonales y en agentes

antiangiogénicos sería, al menos, parcialmente responsable.

El uso de inhibidores del control inmunitario apunta a la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1), a su ligando (PD-L1) o a la proteína 4 asociada con linfocitos T citotóxicos (CTLA-4). La inducción de una respuesta inmunitaria antitumoral sistémica ha llevado a una mejora sustancial del pronóstico en pacientes con melanoma, cáncer de pulmón, carcinoma renal, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y otros tumores. Sin embargo, esta inhibición tiene reacciones adversas relacionadas con la autoinmunidad, las cuales, a su vez, pueden producir inflamación sistémica en el sistema hemostático.

Además, los resultados de diversos ensayos clínicos no han informado las tasas de TEV y TEA en pacientes tratados con estos fármacos. En estudios recientemente publicados, de diseño prospectivo, se comunicó que las tasas de TEV en pacientes tratados con inhibidores de control inmunitario fueron del 6% al 18%, con eventos tromboembólicos a veces fatales. No obstante, el riesgo de TEV y TEA asociados con estos fármacos antitumorales y su impacto en el pronóstico no es claro.

El objetivo de este trabajo fue conocer la frecuencia, los factores de riesgo y las consecuencias clínicas del TEA y el TEV en una cohorte de gran tamaño de pacientes tratados con inhibidores de control inmunitario.

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de cohorte en un hospital universitario austríaco, con pacientes mayores de edad que fueron diagnosticados con cáncer confirmado por estudios histológicos y que fueron tratados con un inhibidor de control inmunitario entre enero de 2015 y noviembre de 2018. Los pacientes fueron identificados mediante los sistemas de las farmacias. Se recolectaron datos relacionados con la demografía, las comorbilidades y las características del tumor. Los objetivos principales del trabajo fueron las tasas de incidencia acumulada de TEA y TEV. Dichas incidencias se calcularon con el estimador de riesgo competente y el test de Gray para comparaciones entre subgrupos. Los tiempos de supervivencia y supervivencia libre de enfermedad se calcularon con el método de Kaplan-Meier.

Se incorporaron 672 pacientes tratados con un inhibidor de control inmunitario entre los años 2015 y 2018. La edad promedio fue de 64 años, y el 38.7% eran mujeres. Estas tuvieron un puntaje de estado de rendimiento de acuerdo con el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 o 1, y un índice de comorbilidad de Charlson de 8, con 6 puntos debido a cáncer metastásico; el 12.6% de los pacientes tenía antecedentes de TEV antes de la quimioterapia, y el 9.2% de los sujetos tenía antecedentes de TEA. El 16.5% y el 19.8% de los participantes recibieron terapia anticoagulante y antiagregante plaquetaria

luego de iniciada la aplicación del inhibidor de control inmunitario.

Los tumores más frecuentes fueron melanoma maligno, cáncer de pulmón de células no pequeñas y carcinoma renal (39.4%, 24.1% y 11.0%, respectivamente). El 86.8% de los pacientes tenía metástasis distantes. Los fármacos más empleados fueron nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab combinado con nivolumab, atezolizumab y avelumab (40.0%, 6.7%, 6.0%, 4.5% y 0.9%, respectivamente), y la cantidad promedio de ciclos administrados fue de 7. El 56.1% de los enfermos había recibido quimioterapia previamente y el 47.6% había sido sometido a radioterapia.

El seguimiento promedio fue de 8.5 meses, y se observaron 47 eventos de TEV, con una incidencia acumulada del 12.9% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 8.2 a 18.5). El tiempo promedio para el primer TEV fue de 4.2 meses (IC 95%: 3.1 a 5.4). Dieciocho pacientes tuvieron tromboembolismo pulmonar, uno de los cuales fue fatal.

Por otro lado, se registraron 9 TEA; los eventos fueron síndrome coronario agudo, evento vascular cerebral isquémico y oclusión vascular aguda (4, 3 y 2 pacientes, respectivamente). Uno de los eventos vasculares cerebrales fue fatal.

Se registraron 294 muertes durante un período de seguimiento, de 23.1 meses. La supervivencia en general y la supervivencia libre de progresión de la enfermedad fueron de 25.4 meses (IC 95%: 21.0 a 38.6) y de 6.2 meses (IC 95%: 5.1 a 7.4), en orden respectivo. La aparición de TEA no se asoció con riesgo de mortalidad o de progresión temprana de la enfermedad, mientras que el TEV se relacionó con menor tiempo libre de progresión de la enfermedad (1.7 meses frente a 6.7 meses en pacientes sin TEV).

No se observaron diferencias entre los tipos de tumor y el riesgo de TEV, aunque las pacientes con tumores ginecológicos sí tuvieron un riesgo mayor. Se estimaron las incidencias acumuladas de tromboembolismos y los *hazard ratios* de subdistribución. La incidencia acumulada de TEV fue del 12.9%, 11.7%, 4.9%, 8.7%, 15.7% y 26.9% en pacientes con melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma renal, carcinoma de células escamosas en cuello y cabeza, cáncer hepatocelular y cáncer ginecológico, respectivamente.

En este estudio de cohorte realizado sobre pacientes oncológicos tratados con inhibidores de control inmunitario, se encontraron altas tasas de TEA y TEV. La incidencia acumulada estima que uno de cada 10 pacientes con TEV y uno de cada 50 presentará TEA durante el tratamiento.

Esto podría explicarse debido a diversos factores. Estos fármacos son empleados en las etapas avanzadas de la enfermedad, la cual es un factor de riesgo protrombótico. Además, los inhibidores de control inmunitario son empleados luego de la falla de los tratamientos de primera línea, y este pretratamiento puede contribuir a aumentar el riesgo. Asimismo, la prolongación de la supervivencia que

producen estos fármacos puede contribuir a aumentar el período durante el cual los pacientes pueden presentar un tromboembolismo.

El estado proinflamatorio inducido por los inhibidores de control inmunitario podría aumentar el estado protrombótico al activar la coagulación y las plaquetas, y disminuir la fibrinólisis. Se ha demostrado que el perjuicio de la PD-1 aumenta el riesgo aterogénico. Se desconoce si el riesgo de aparición de TEV y TEA se debe a este tratamiento o es más bien un reflejo del estado proinflamatorio basal de estos pacientes, dado que no se estableció un grupo control. En la actualidad, los únicos datos disponibles provienen de estudios de pequeño tamaño muestral, y las diferencias en las tasas comunicadas anteriormente podrían ser explicadas debido a la heterogeneidad entre los trabajos.

La alta incidencia de TEV y TEA observada resalta la necesidad de estudiar las consecuencias clínicas y la identificación de factores de riesgo para conocer la asociación entre la administración de fármacos inhibidores de control inmunitario y estos tromboembolismos.

Un hallazgo de este estudio fue que el TEV se asocia con aumento considerable de la mortalidad y el pronóstico desfavorable. Si bien la cantidad de embolismos pulmonares fatales no fue alta, el impacto del TEV en la mortalidad va más allá de las causas potencialmente relacionadas, debido a las interacciones complejas con el sistema hemostático y el cáncer. El TEV podría ser un indicador de falla del tratamiento, tal como lo indica la alta mortalidad y el corto tiempo de progresión de la enfermedad.

El abordaje del TEV en esta cohorte fue variado, con tasas de recurrencia y sangrado considerables. Se encontró un riesgo aún más aumentado en pacientes con cáncer en estadio IV. Por otro lado, las comorbilidades, el estado de desempeño, el sexo, la edad, el grado histológico y la anticoagulación no se asociaron con el riesgo de TEV. El puntaje Khorana, que incorporó parámetros como el tipo de tumor, el índice de masa corporal y el recuento de leucocitos, eritrocitos y plaquetas, tampoco fue predictor de TEV.

En conclusión, los pacientes oncológicos tratados con inhibidores de control inmunitario tienen un riesgo sustancial de presentar complicaciones tromboembólicas, como TEV y TEA. La aparición de TEV tiene un impacto en el curso clínico de la enfermedad y en el pronóstico de los pacientes que reciban estos fármacos. Son necesarios más estudios para comprender el riesgo asociado y poder identificar los factores de riesgo, para así mejorar el cuidado del paciente y prevenir tromboembolismos.

## 5 - Cardiotoxicidad de Antineoplásicos Orales: Estrategias Clínicas para Prevención y Control

Rao V, Reeves D, Lenihan D y colaboradores

Journal of the American College of Cardiology. 2021 Jun;77(21):2693-2716

Históricamente, los primeros agentes quimioterápicos que demostraron eventos adversos cardiovasculares (CV) graves fueron las antraciclinas, entre ellos, la disfunción ventricular izquierda y la insuficiencia cardíaca (IC), que se hallaron en una asociación dependiente de la dosis.

Con la llegada del trastuzumab para el tratamiento del cáncer de mama, se observó disfunción ventricular izquierda e IC, particularmente al asociarlo con antraciclinas, lo que motivó una modificación en los esquemas de quimioterapia y la evaluación de algoritmos de monitorización CV.

Los quimioterápicos inhibidores de la tirosina quinasa han brindado una supervivencia general significativamente mayor, aunque intervendrían en múltiples funciones fisiológicas, alterando el sistema CV. Aunque la toxicidad CV es reconocida ampliamente, continúa siendo un desafío en cuanto a la ausencia de información accesible y recomendaciones claras de monitorización.

El presente estudio realizó un abordaje sintético y simplificado del control de la toxicidad CV, en el caso de los agentes antineoplásicos orales.

Se utilizaron documentos para compilar las recomendaciones de los eventos adversos cardíacos asociados con los agentes antineoplásicos orales. Las autorizaciones de la *Food and Drug Administration* (FDA) para los medicamentos aprobados antes de julio de 2020 fueron reseñadas en cuanto a los efectos adversos cardiológicos, y se asociaron con recomendaciones de monitorización. De los 85 fármacos reseñados, 56 tuvieron algún tipo de recomendación de monitorización cardiológica. La evaluación inicial del paciente tratado con antineoplásicos orales debe incluir una valoración de los factores de riesgo CV iniciales. Algunas reseñas han mencionado la importancia de definir el riesgo CV en este contexto y, particularmente, aquellos con factores como edad mayor de 60 años, antecedentes coronarios o infarto, fibrilación auricular actual o pasada, IC, tabaquismo, hiperlipidemia, hipertensión arterial, diabetes y obesidad. Estos antecedentes, al vincularse con un tratamiento oncológico por vía oral y cardiotoxico, deben ser considerados como IC grado A (según el puntaje de la *American Heart Association* [AHA]) y deben tomarse medidas para su progresión al estadio B.

La disfunción del ventrículo izquierdo, en el contexto de una terapia oncológica, es denominada disfunción cardíaca asociada con el tratamiento para el cáncer, y su definición consiste en el deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) desde el valor inicial de más de 10% o un valor menor del 53%. Múltiples fármacos pueden llevar la disfunción



ventricular izquierda, aunque los más frecuentes son las antracilinas y el trastuzumab. Aunque las antracilinas generan disfunción ventricular izquierda irreversible, no existen datos que sugieran que los agentes orales puedan generar disfunción ventricular de manera permanente.

Los mecanismos de disfunción ventricular izquierda no están del todo caracterizados, pero incluirían de manera potencial los efectos directos sobre la vía del receptor del factor de crecimiento epidérmico y del receptor 2 de crecimiento epidérmico humano, así como efectos indirectos relacionados con hipertensión arterial y arritmias.

La recomendación ante el uso de fármacos con alta incidencia de IC es la evaluación seriada de la FEVI cada 3 meses, a lo largo del tratamiento.

La ecografía 2D es el método más difundido para la evaluación de la FEVI, con múltiples ventajas, entre ellas que es un método que no emite radiación y que permite evaluar la enfermedad valvular y pericárdica, aunque cuenta con menor calidad de imagen y mayor variabilidad interobservador, entre otros inconvenientes.

Algunos estudios han demostrado que la ecocardiografía del ventrículo izquierdo global con esfuerzo longitudinal puede detectar disfunción ventricular izquierda subclínica tempranamente, en pacientes tratados con antracilinas o trastuzumab, además de ser mejor predictor de mortalidad por todas las causas en comparación con la fracción de eyección. En la actualidad se considera la resonancia magnética cardíaca como el método de elección para evaluar la FEVI, y estaría indicada en los pacientes con una fracción de eyección calculada cercana al 53%, ante la consideración de interrumpir la quimioterapia o si la calidad de las imágenes ecográficas es subóptima.

Los biomarcadores tienen el potencial de identificar cardiotoxicidad subclínica antes de la aparición de IC. La troponina I sería sensible y específica para daño miocárdico, y se ha visto aumentada en individuos sometidos a quimioterapia tradicional como antracilinas y trastuzumab. Un estudio sugirió que la ecocardiografía global con esfuerzo longitudinal, asociada con la determinación de troponina ultrasensible, aumentaría la sensibilidad de detectar cardiotoxicidad relacionada con antineoplásicos.

Detectar la disminución de la FEVI, aun asintomática, es importante porque el tratamiento con betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores del receptor de angiotensina, habrían demostrado mejorar la fracción de eyección y los síntomas de IC, además de prevenir el inicio de los síntomas antes de que ocurran. Las guías recomiendan que, al iniciar antracilinas o trastuzumab, se realice una modificación intensa de los factores de riesgo y que se considere modificar el tratamiento antihipertensivo de base a medicaciones cardioprotectoras, como los betabloqueadores y los moduladores neurohumorales.

Los pacientes con cáncer frecuentemente presentan taquicardia por múltiples factores, tanto cardíacos como extracardíacos.

El ibrutinib es una molécula pequeña inhibidora de la tirosina quinasa de Bruton, que se emplea para el tratamiento de varias neoplasias de células B y que se ha asociado con arritmias ventriculares y auriculares. La frecuencia de fibrilación auricular vinculada con este agente se encuentra entre el 5% y el 15%, con varias reseñas sistemáticas y metanálisis que informan un riesgo relativo de entre 3.5 y 8.8.

Si bien la mayoría de las medicaciones antiarrítmicas tienen interacciones con vías metabólicas que pueden incrementar los niveles de ibrutinib, los betabloqueadores son considerados como relativamente seguros. Por otro lado, el uso de anticoagulación para disminuir el riesgo de tromboembolismo en el contexto de fibrilación auricular es un desafío, dado que el ibrutinib aumenta el riesgo de sangrado por efecto inhibitorio plaquetario. Existen algunos informes acerca de la seguridad de los anticoagulantes orales directos.

La bradicardia se asocia más frecuentemente con los inhibidores de la quinasa linfoma anaplásica, como crizotinib y ceritinib, aunque en la mayoría de los casos es asintomática. El imatinib y la abiraterona pueden tener un impacto sobre el metabolismo de CYP2D6, lo que aumentaría las concentraciones de betabloqueadores, y esto llevaría a la bradicardia.

La evaluación del intervalo QT puede ser un desafío, por lo que se recomienda que los oncólogos se asocien con un cardiólogo para lograr una medición y abordaje apropiados del intervalo QT. La fórmula de Bazett sería el algoritmo más frecuentemente utilizado para la evaluación del intervalo QT, aunque en los pacientes oncológicos se recomienda usar la fórmula de Fridericia.

Los inhibidores de la vía de señalización vascular (VSV) se asocian con la aparición y el empeoramiento de la hipertensión arterial (HTA).

La incidencia y la prevalencia de HTA con los inhibidores de la VSV pueden no ser precisas por la falta de estandarización de la clasificación de la HTA. Sin embargo, se observó HTA inducida por estos agente en entre el 30% y el 80% de los pacientes. Un metanálisis de 77 estudios informó un número necesario para dañar de 6 para la aparición de HTA, y de 17 para la HTA grave.

Algunas características de los pacientes se asociaron con el surgimiento de HTA con agentes orales, entre ellas la HTA preexistente, un índice de masa corporal mayor o igual a 25 kg/m<sup>2</sup> y la edad mayor o igual a 60 años, entre otras.

Un estudio observó que existiría una asociación entre la mayor supervivencia y la presencia de HTA en pacientes bajo tratamiento con sunitinib.

El primer signo de HTA inducida por la VSV es la elevación de la presión arterial en un hospital. Los autores consideran que los pacientes deberían ser instruidos sobre cómo medir su presión arterial dos veces al día. Además, opinan que los pacientes deberían

ser motivados a adquirir un monitor de presión arterial que pueda registrar también la frecuencia cardíaca para asistir en la detección de arritmias.

Los bloqueadores del receptor de angiotensina han sido propuestos por su eficacia y sus beneficios renales al atenuar la progresión de la disfunción renal y la proteinuria, por lo que son considerados agentes de primera línea. Los bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridínicos, como la amlodipina, han sido también referidos como agentes de primera línea en función del efecto vasodilatador a través del músculo liso arteriolar, aunque estos agentes pueden asociarse con edema de miembros inferiores, lo que puede ser particularmente problemático en pacientes tratados con agentes terapéuticos que aumentan el riesgo de edemas.

Las recomendaciones para los profesionales que buscan establecer un algoritmo de monitorización CV en los agentes orales comprenden enfatizar al oncólogo que el objetivo del control CV no es suspender el tratamiento, sino continuarlo de manera segura; comprometer al farmacéutico oncólogo y a la enfermera oncológica en detectar la prolongación del intervalo QT, las arritmias y la disfunción ventricular izquierda, y tener un plan de acción cuando se presente toxicidad CV. Dada la administración ambulatoria y el uso prolongado, especialmente en el contexto del cáncer avanzado, los miembros del equipo de salud se encuentran más frecuentemente expuestos a pacientes que reciben estos agentes en la práctica diaria, y aunque la cantidad de guías se encuentra en aumento, el crecimiento exponencial de estos agentes continúa siendo un desafío único.

Los autores concluyen que, a medida que la supervivencia en los pacientes con cáncer continúe mejorando, la relevancia de la detección temprana, el abordaje y la prevención de los eventos CV va a continuar aumentando. Consideran, además, que el involucramiento de los cardiooncólogos en cuanto al diseño de estudios clínicos es importante para las definiciones prospectivas de los efectos CV relevantes.



+ Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/168433](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/168433)



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

## Contacto directo

### con los especialistas de SIIC

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

Médico o institución consultante .....  
 Correo electrónico (e-mail).....  
 Domicilio profesional .....  
 C.P. .... Localidad ..... País ..... Teléfono .....

desea consultar al Dr.....lo siguiente:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

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

..... Firma ..... Aclaración

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

TM N°	Título	Dirección
1	Los Turnos de Trabajo Nocturno de Larga ...	● Dr. N. Wang. Institute and Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai JiaoTong University School of Medicine, Shanghai, China
2	Trombocitopenia Inmune Protrombótica...	● Dr. A. Tiede. Department of Hematology, Hemostasis, Oncology, and Stem Cell Transplantation, Hannover Medical School, Hannover, Alemania
3	Accidente Isquémico Transitorio y Evento...	● Dra. D. J. M. Isama. School of Nursing, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, EE.UU.
4	Eventos Adversos de las Terapias ...	● Dr. C. Ay. Vienna Clinical Division of Hematology and Hemostaseology, Department of Medicine I, Comprehensive Cancer Center, Viena, Austria
5	Cardiotoxicidad de Antineoplásicos Orales...	● Dr. V. U. Rao. Indiana Heart Physicians, Franciscan Health, Franciscan Cardio-Oncology Center, Indianápolis, Indiana, EE.UU.

# Autoevaluaciones de la lectura

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

TM N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuáles son los efectos del trabajo prolongado en horario nocturno, y de los cambios habituales en los turnos de trabajo?	A) Riesgo aumentado de fibrilación auricular. B) Riesgo aumentado de enfermedad coronaria. C) Riesgo aumentado de evento vascular cerebral. D) Riesgo aumentado de insuficiencia cardíaca. E) A y B con correctas.
2	¿A qué trastorno se asemeja la presentación de eventos protrombóticos posteriores a la vacunación contra la COVID-19?	A) Anemia hemolítica de Coombs. B) Trombocitopenia inducida por antipsicóticos. C) Trombocitopenia autoinmune inducida por heparina. D) Tromboembolismo inducido por desprendimiento de placas ateroscleróticas. E) Todos los anteriores
3	¿Cuáles son los factores que mejor predicen el riesgo de eventos vasculares cerebrales en pacientes con diabetes tipo 2?	A) La edad en el momento del diagnóstico de la diabetes. B) La presión arterial sistólica. C) La insuficiencia cardíaca congestiva. D) Todos ellos. E) El índice de masa corporal.
4	¿Cuál de estas moléculas no es un ligando de los inhibidores del control inmunitario?	A) Proteína de muerte celular programada 1 (PD-1). B) Ligando de la PD-1 (PD-L1). C) Proteína 4 asociada con linfocitos T citotóxicos (CTLA-4). D) GPC. E) Todas son correctas.
5	En relación con el abordaje clínico vinculado con la toxicidad cardiovascular (CV) debida a los agentes antineoplásicos orales, señale la correcta.	A) Los primeros agentes quimioterápicos que demostraron eventos adversos CV graves fueron las antraciclinas, asociados con disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca. B) La ecocardiografía global con esfuerzo longitudinal asociada con troponina ultrasensible aumenta la sensibilidad de detectar cardiotoxicidad relacionada con antineoplásicos. C) Se recomienda que, al iniciar tratamiento con antraciclinas o trastuzumab, se realice una modificación intensa de los factores de riesgo y se considere el uso de fármacos cardioprotectores. D) Se observó hipertensión arterial en el 30% al 80% de los pacientes tratados con inhibidores de la vía de señalización vascular. E) Todas son correctas.

## Respuestas correctas

TM N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	A y B con correctas.	El trabajo en horario nocturno y la exposición a cambios de turnos en el trabajo se asocian con riesgo aumentado de fibrilación auricular, de manera independiente del riesgo genético, y de enfermedad coronaria.	E
2	Trombocitopenia autoinmune inducida por heparina.	La experiencia con este tipo de eventos protrombóticos asociados con la vacunación con AZD 1222 es similar a la trombocitopenia autoinmune inducida por heparina.	C
3	Todos ellos.	En un modelo de riesgo generado con los datos de dos amplios estudios de población, el <i>Atherosclerosis Risk in Communities</i> y el <i>Cardiovascular Health Study</i> , estos factores predijeron la aparición de evento vascular cerebral isquémico.	D
4	GPC.	El empleo de inhibidores del control inmunitario apunta a la PD-1 o a su ligando (PD-L1), o a la CTLA-4.	D
5	Todas son correctas.	Todas son correctas.	E