

Revision bibliografica



Mayo Clinic Proceedings

Timoteo Cámara

Mayo-2022



Decline of Influenza and Respiratory Viruses With COVID-19 Public Health Measures: Alberta, Canada

Alexander Doroshenko, MD, MPH; Nelson Lee, MD;
Clayton MacDonald, MD, DTM&H; Nathan Zelyas, MD, MSc;
Leyla Asadi, MD, MPH; and Jamil N. Kanji, MD, DTM&H

Mayo Clin Proc. 2021;96(12):3042-3052

11 de marzo de 2020 (declaración de COVID-19 como pandemia global)

medidas de salud pública

- cierre de clases
- prohibición de reuniones
- Cierre restaurantes, gimnasios, museos, centros infantiles, parques infantiles, guarderías, bares, clubes nocturnos, centros de bingo, casinos, centros públicos de recreación y estadios
- distanciamiento físico
- quedarse en casa
- minimizar las actividades sociales
- vigilancia en el seguimiento de posibles síntomas y autocuarentena
- pruebas de COVID-19
- **Mascarillas (no impuestas hasta agosto-2020)**

disminución de la incidencia de COVID-19 durante la primera ola

disminución sustancial en la transmisión de influenza
(datos de vigilancia centinela de los hemisferios norte y sur)

Método

- **Objetivo:** Determinar la incidencia de los virus respiratorios (influenza y no influenza) antes y después de la implementación de medidas de salud pública destinadas a disminuir la transmisión de la enfermedad por coronavirus 2019
- Análisis de series temporales de datos de vigilancia de virus respiratorios en Alberta (Canadá), desde mayo de 2017 hasta julio de 2020
- Se comparó la carga de influenza y VRNI antes y después del inicio de la intervención en la semana 11 de 2020 => se ajustó por estacionalidad, sobredispersión y autocorrelación.
- Paneles moleculares multiplex respiratorios (PCR multiplex)

185.978 pruebas de PCR multiplex:

- 104.854 (promedio de 708 pruebas/semana) antes
- 81.124 (promedio de 4056 pruebas/semana) después intervenciones de salud pública (semana 11 de 2020)

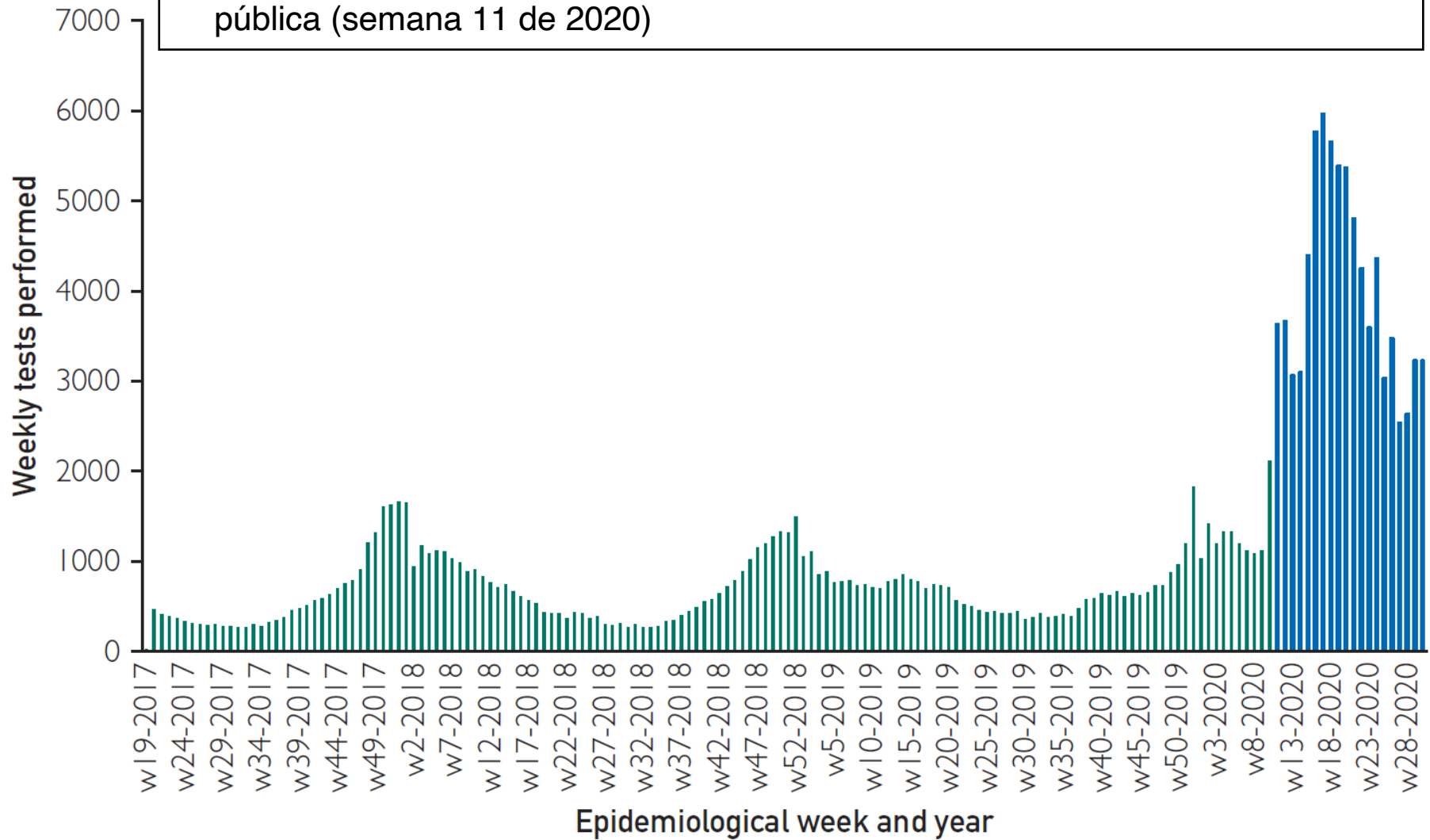


TABLE 1. Summary Statistics on Test Positivity Rates of Influenza and Noninfluenza Respiratory Viruses Before and After the Initiation of COVID-19 Pandemic Public Health Interventions at Week 11, 2020^a

Viruses under surveillance ^b	Prepandemic period and before COVID-19 public health interventions (n=148 weeks)		After initiation of COVID-19 public health interventions (n=20 weeks)	
	Mean weekly test positivity (SD)	Mean weekly positive test count (SD)	Mean weekly test positivity (SD)	Mean weekly positive test count (SD)
Influenza (A/B)	0.119 (0.113)	121.7 (159.7)	0.011 (0.031)	39.45 (113.7)
RSV	0.051 (0.057)	49.53 (61.80)	0.006 (0.011)	22.55 (41.69)
hCoVs	0.028 (0.032)	26.83 (33.46)	0.013 (0.021)	48.9 (73.46)
hMPV	0.039 (0.035)	29.78 (31.21)	0.012 (0.019)	43.25 (66.24)
hERV	0.195 (0.097)	112.04 (42.41)	0.041 (0.030)	157.5 (106.8)
PIV	0.047 (0.027)	31.19 (19.42)	0.003 (0.006)	12.65 (20.48)
All NIRVs	0.397 (0.081)	273.7 (136.7)	0.086 (0.091)	327.2 (324.8)

% de reducción de positividad de test

-94,3 %

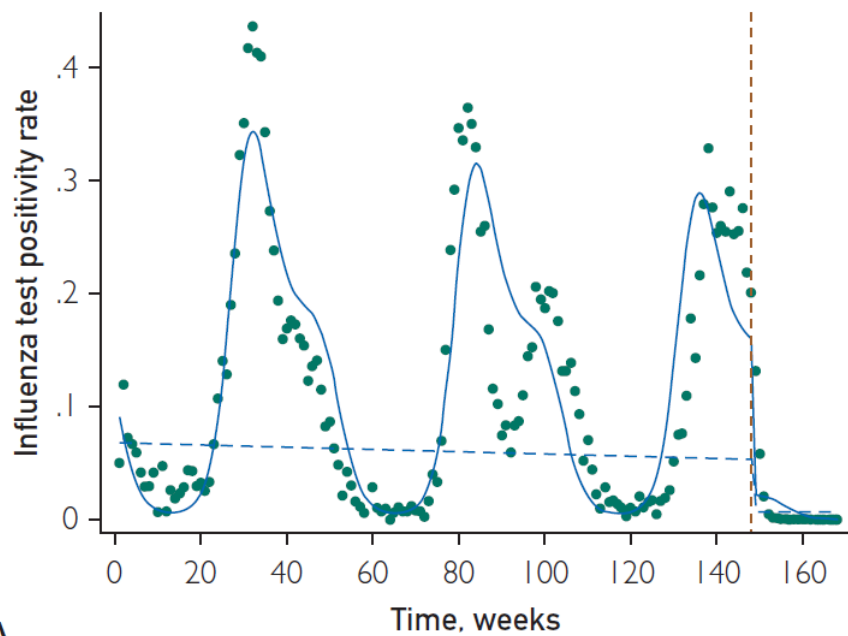
-86,2 %

TABLE 2. IRRs and CIs of the Change in the Test Positivity Rates for Influenza and Noninfluenza Respiratory Viruses Before and After the Initiation of COVID-19 Pandemic Public Health Interventions at Week 11, 2020^{a,b}

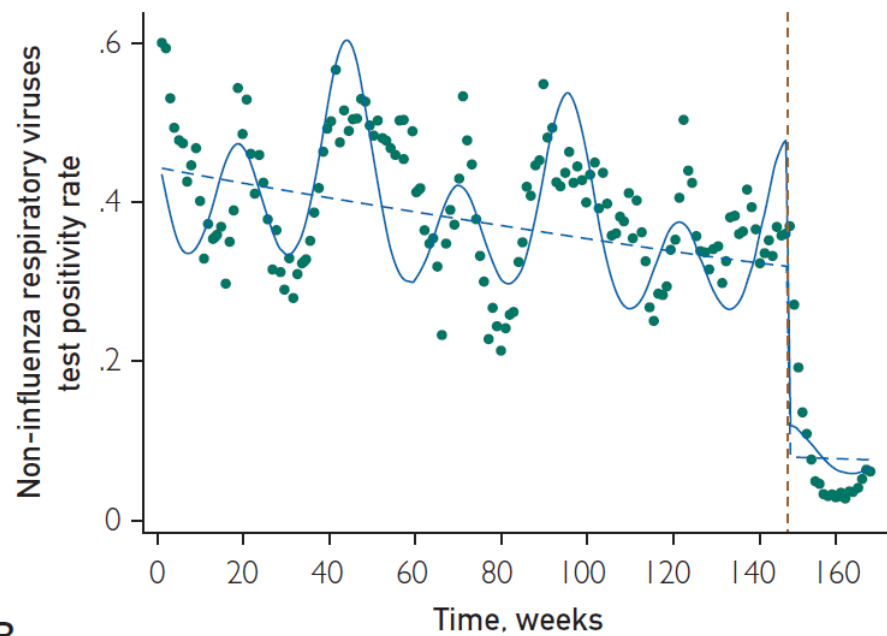
Viruses under surveillance ^c	Crude models			Adjusted models				
	IRR	95% CI	P	For overdispersion and seasonality			For seasonality and autocorrelation ^d	
				IRR	95% CI	P	95% CI	P
Influenza (A/B)	0.057	0.053-0.062	<0.001	0.138	0.085-0.226	<.001	0.093-0.205	<.001
RSV	0.064	0.058-0.071	<0.001	0.163	0.122-0.218	<.001	0.112-0.238	<.001
hCoV	0.322	0.295-0.353	<0.001	0.777	0.610-0.989	.04	0.507-1.19	.246
hMPV	0.384	0.349-0.422	<0.001	0.420	0.306-0.576	<.001	0.348-0.507	<.001
hERV	0.303	0.289-0.318	<0.001	0.249	0.196-0.317	<.001	0.179-0.347	<.001
PIV	0.085	0.074-0.097	<0.001	0.048	0.030-0.078	<.001	0.032-0.072	<.001
All NIRVs	0.235	0.227-0.242	<0.001	0.250	0.203-0.307	<.001	0.181-0.344	<.001

-76,5 %

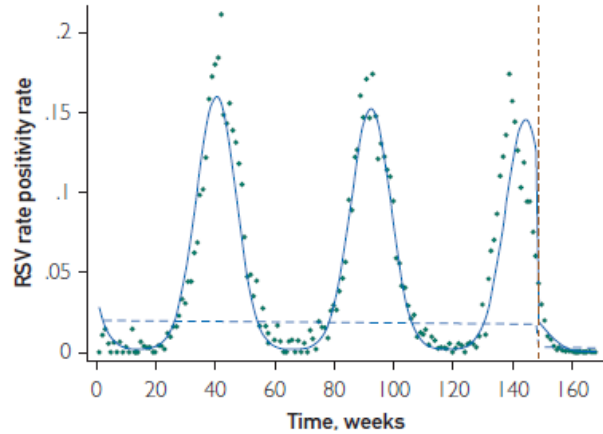
-75 %



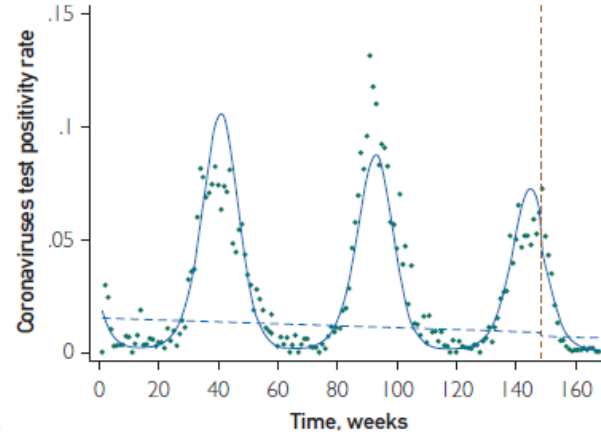
A



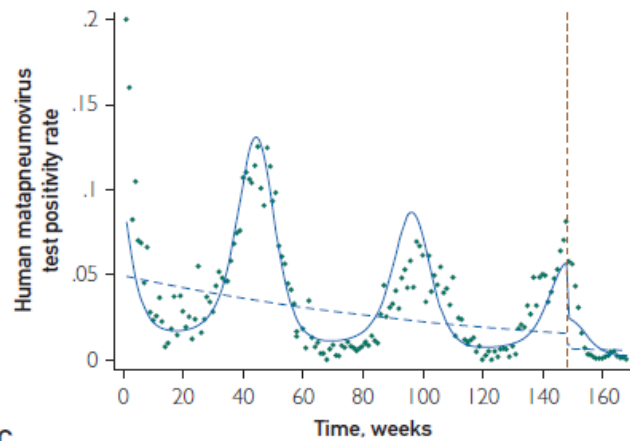
B



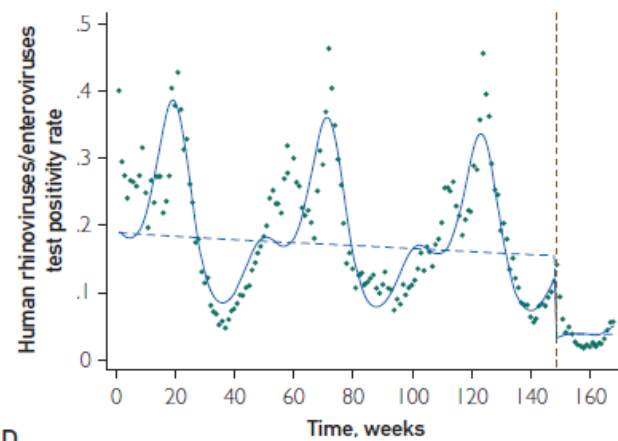
A



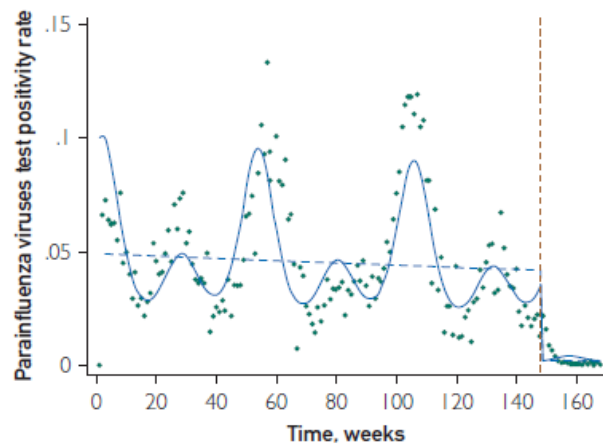
B



C



D



E

Conclusiones

- La implementación de las medidas de salud pública de COVID-19 probablemente resultó en una reducción de la transmisión virus respiratorios comunes
- Reducciones significativas de influenza (-86,2 %) y todos los VRNI (-75 %) en los modelos ajustados
- Disminuciones significativas de VRS, metapneumovirus humano, enterovirus/rinovirus y parainfluenza.
- Disminución no estadísticamente significativa de coronavirus 2 respiratorio agudo no grave (-22,3 %)

Discusión

- **rutas de transmisión** comunes de gotitas y contacto cercano
- competencia viral o interferencia entre el SARS-CoV-2 y otros virus respiratorios circulantes endémicos => “**ecosistema viral**”
- resultados consistentes con reducción gripe en otros países (reducción del 44 % al 64 %).
- ¿**posibles efectos de rebote** (p. ej., brotes virales) después del levantamiento de medidas estrictas de salud pública?
- necesidad de **vacunación** contra la influenza y SARS-CoV-2 => eficaz para reducir la carga de la enfermedad y las hospitalizaciones

- **Pros:**

- gran cantidad de pruebas
- Análisis vida real
- Pruebas PCR centralizados en un único Laboratorio de Salud Pública
- todas las edades
- entornos ambulatorios y hospitalarios

- **Contras**

- Estudio observacional
- Limitado a una región de Canadá
- Tiempo corto tras inicio de pandemia Covid. Evolución en oleadas
- PCR multiplex solo en sintomáticos
- No distingue la eficacia de cada una de las medidas sociales adoptadas
- No incluido el uso de mascarillas



The Female-Predominant Persistent Immune Dysregulation of the Post-COVID Syndrome

Ravindra Ganesh, MBBS, MD; Stephanie L. Grach, MD, MS; Aditya K. Ghosh, MD; Dennis M. Bierle, MD; Bradley R. Salonen, MD; Nerissa M. Collins, MD; Avni Y. Joshi, MD, MS; Neal D. Boeder, Jr, MD; Christopher V. Anstine, MD; Michael R. Mueller, MD, MS; Elizabeth C. Wight, MD; Ivana T. Croghan, PhD; Andrew D. Badley, MD; Rickey E. Carter, PhD; and Ryan T. Hurt, MD, PhD

Mayo Clin Proc. 2022;97(3):454-464

10-30% secuelas post Covid con persistencia de síntomas muy variados

- fatiga (53,1%)
- disnea (43,4%)
- dolor articular (27,3%)
- dolor torácico (21,7%)
- dificultades para dormir (26 %)
- ansiedad y depresión (23 %).
- anosmia
- ortostatismo
- deterioro cognitivo, "niebla mental" ...



Síndrome post-COVID, COVID-19 post-agudo, COVID persistente...

Similar al observado en otros síndromes posinfecciosos



fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS) y otros síndromes de sensibilización central o cerebral

mediadores proinflamatorios en desarrollo y persistencia de estas condiciones de sensibilización central

citocinas y quimiocinas (IL-6, IL-8, IL-17, IL-1 β y TNF α).

Método

- **Objetivo:** describir datos clínicos y laboratorio de los primeros 108 pacientes atendidos en la clínica de atención post-COVID-19 de Mayo Clinic.
- Revisión de historias clínicas, entre el 19-1-2021 y 29-4-2021
- Inclusión = pacientes con Covid agudo y con cuadro posterior de síntomas crónicos (persisten más allá de las 4 semanas)
- Cuestionario estandarizado a los pacientes
- Agrupados en **6 fenotipos**: disnea, dolor torácico, mialgia, ortostasis, fatiga y cefalea predominante
 - **Síntomas o daño orgánico** => envío a especialistas correspondientes
 - **Sin evidencia de daño tisular** => probable **fenotipo de sensibilización central** (SC) (fenotipos con predominio de fatiga, mialgia y ortostasis)
=> educación del paciente con terapia cognitivo-conductual, asesoramiento sobre salud y rehabilitación

TABLE 1. Demographic Characteristics of Patients Treated in PCOCC^{a,b}

Characteristic	(N=108)
Age (y)	46 (37-55)
Sex	
Female	81 (75)
Male	27 (25)
Ethnicity	
Non-Hispanic	106 (98)
Hispanic	2 (2)
Race	
White	102 (94)
African/African American	4 (4)
Asian	0 (0)
Pacific Islander	0 (0)
American Indian/Native American	2 (2)
Comorbidities	
Psychiatric disorder	45 (42)
Anxiety	36 (33)
Depression	30 (28)
Obesity (BMI >30 kg/m ²)	42 (39)
Gastrointestinal disease	27 (25)
IBS	5 (5)
Chronic pulmonary disease	19 (18)
Asthma	13 (12)
Headache	16 (15)
Diabetes	15 (14)
Cardiovascular disease	11 (10)
Coronary artery disease	4 (4)
Stroke	2 (2)
Arrhythmia	2 (2)
Time since symptom onset (d)	148.5 (111.5-179.3)
Admitted for COVID	16 (16)

síntomas más comunes

Fatiga	96	(89 %)
Disnea	75	(69 %)
Confusión mental	74	(69 %)
Ansiedad	67	(62 %)
Sueño no reparador	63	(58%)

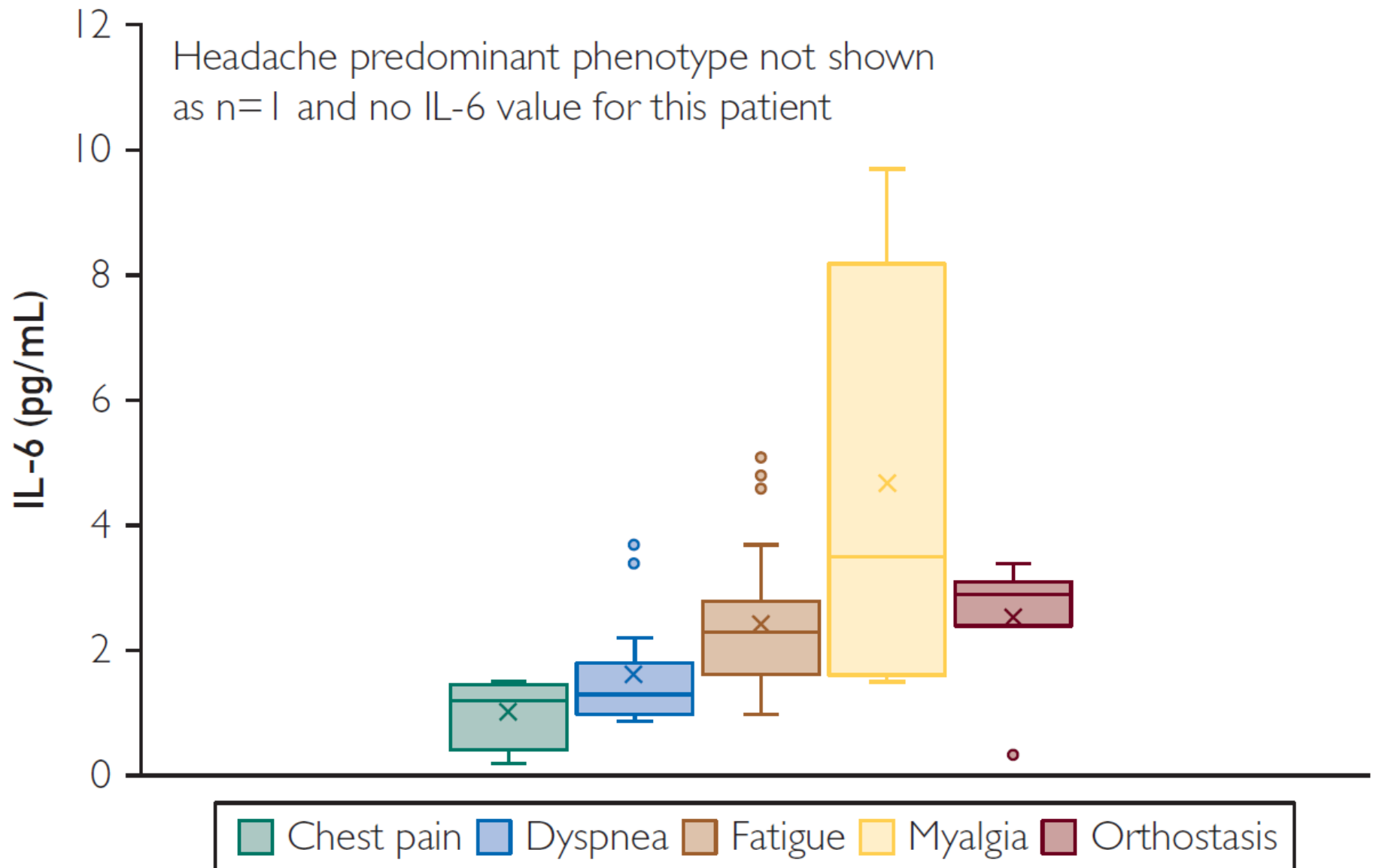
Secuelas postCovid => clasificados en 6 fenotipos clínicos

TABLE 2. Phenotypes and Laboratory Values of Patients Presenting to PCOCC^{a,b,c}

Phenotype	Patients	Women	P value, phenotype by sex ^d	IL-6 (pg/mL)	P value, phenotype by IL-6 ^e	CRP (mg/L)	P value, phenotype by CRP ^e	ESR (mm/h)	P value, phenotype by ESR ^e	Time since onset of symptoms (d)	P value, phenotype by time since onset ^e
Chest pain	3	3	.0004	1.3 (0.3)	.0009	3 (0)	.11	3 (1.7)	.18	141.3 (43.5)	.29
Dyspnea	23	11		1.7 (0.9)		4.9 (3.7)		9.1 (7.8)		155.7 (43.2)	
Fatigue	69	58		2.5 (1.1)		5.9 (5.3)		13.5 (12.1)		147.8 (53.3)	
Myalgia	6	3		4.9 (3.8)		16.04 (28.6)		12.25 (14.1)		157.2 (40.9)	
Orthostasis	6	6		2.9 (0.4)		6.5 (3.9)		21.8 (20.8)		106.2 (36.2)	
Headache ^f	1	0				34 (0)		42 (0)			
Total	108	81									
Central sensitization	82	67	<.0001	2.8 (1.6)	.01	7.0 (9.6)	.32	14.2 (13.1)	.06	154 (42.6)	.45
Not central sensitization	26	14		1.6 (0.9)		4.6 (3.4)		8.1 (7.5)		145.4 (52.3)	

TABLE 3. Elevated Inflammatory Markers by Sex

Test	No. elevated (No. with result)	Women	<i>P</i> value (elevated inflammatory marker by sex)
IL-6	41 (67 [61%])	34 (49 [69%])	.046
CRP	12 (71 [17%])	8 (52 [15%])	.72
ESR	14 (69 [20%])	9 (50 [18%])	.76

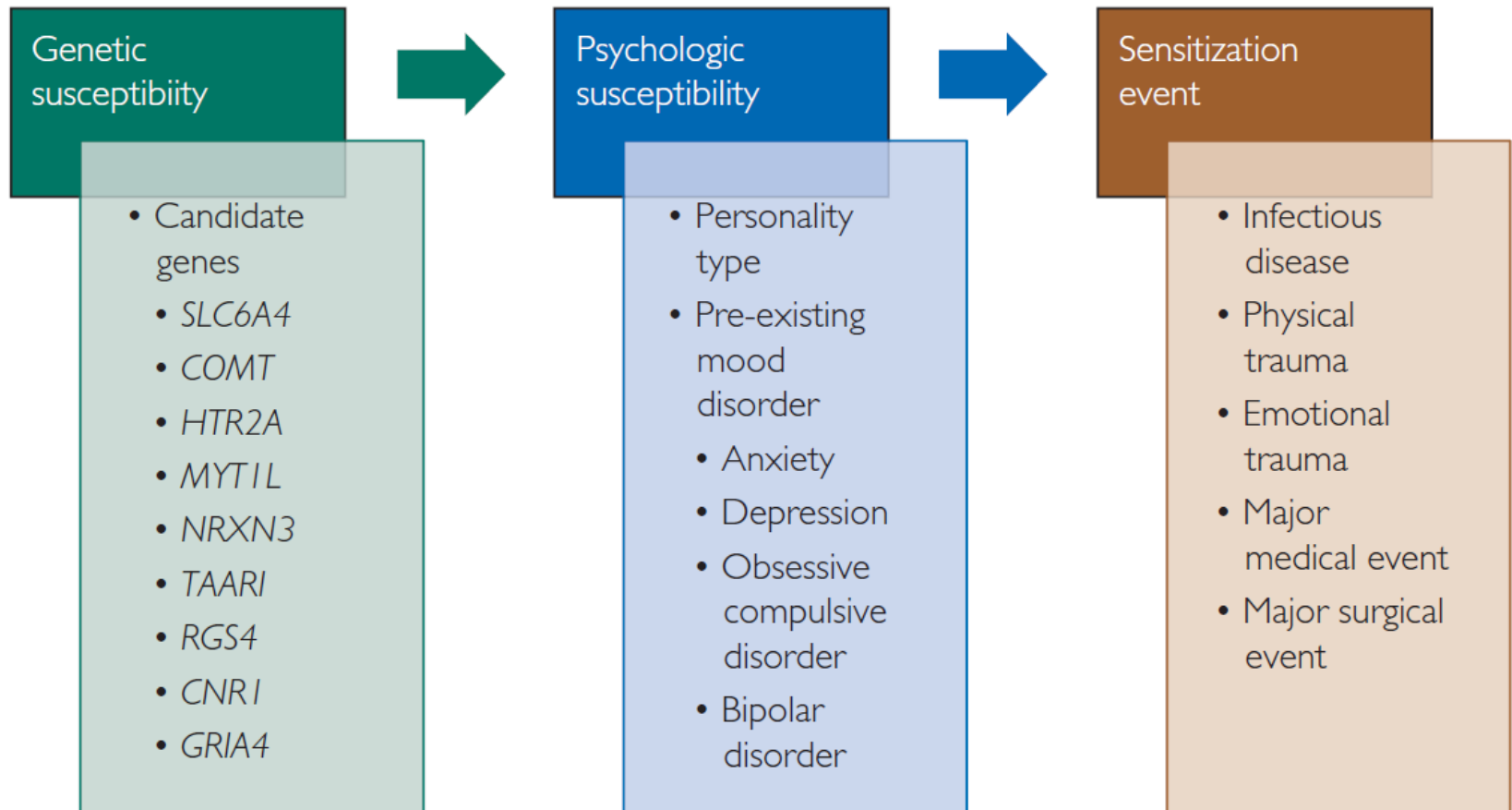


Conclusión

- **Predominio femenino** en postCovid
- Observamos **varios fenotipos** clínicos distintos
- La mayoría de los pacientes atendidos no tenían una enfermedad o daño de órgano diana claros para explicar los síntomas => **el fenotipo CS (fatiga, mialgia, ortostasis) fue la categorización más común (mujeres 82 %).**
- El fenotipo con predominio de fatiga fue la presentación más común y se asoció con niveles elevados de IL-6 y sexo femenino
- El fenotipo con predominio de disnea fue más común en hombres y no se asoció con niveles elevados de IL-6
- Los niveles de IL-6 tenían más probabilidades que la tasa de VSG y la PCR de estar elevados en pacientes con secuelas post-agudas de infección por SARS-CoV-2
- se justifica la investigación futura en una población más diversa

Discusión

Modelo propuesto de "3 hit (impactos)" para el desarrollo de la sensibilización central



- **Pros**

- cohorte prospectiva
- Clínica real de medicina interna

- **Contras**

- Restrospectivo?
- sin criterios de inclusión estrictos => heterogeneidad en la muestra
- Revisión de historias => no comparativo => sesgo de selección
- Tiempo corto => 3 meses de 2021
- N reducida (pocos casos)
- Región de Rochester => muy limitada
- Adscripción a fenotipos subjetiva (por expertos)
- Cuestionario subjetivo a los pacientes



Direct Oral Anticoagulants Compared With Dalteparin for Treatment of Cancer-Associated Thrombosis: A Living, Interactive Systematic Review and Network Meta-analysis

Irbaz Bin Riaz, MD, MS; Harry E. Fuentes, MD; Syed Arsalan Ahmed Naqvi, MBBS;
Huan He, PhD; Qurat-ul-Ain Riaz Sipra, MD; Alfonso J. Tafur, MD;
Leslie Padranos, MD; Waldemar E. Wysokinski, MD, PhD; Ariela L. Marshall, MD;
Per Olav Vandvik, MD, PhD; Victor Montori, MD, MPH; Alan H. Bryce, MD;
Hongfang Liu, PhD; Robert G. Badgett, MD; Mohammad Hassan Murad, MD, MPH;
and Robert D. McBane, 2nd, MD

Mayo Clin Proc. 2022;97(2):308-324

Ensayo CLOT

HBPM como terapia anticoagulante preferido para la trombosis asociada al cáncer

- Lee AYY, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.

La HBPM tiene desventajas y reduce la calidad de vida

Anticoagulantes orales directos estándar actual en tto. de ETEV en pacientes sin cáncer.

Mas cómodos y menos riesgos

¿Anticoagulantes orales directos en ETEV con cáncer?

Método

- **Objetivo:** valorar en actualización continua, los efectos beneficiosos y perjudiciales de las diferentes opciones de tratamiento en adultos con trombosis asociada al cáncer
- **Metaanálisis:** Revisión sistemática continua de ensayos desde el 19 de septiembre de 2018. <https://cat.network-meta-analysis.com>
- Búsqueda automática activa con **actualizaciones mensuales**
- Inclusión: ensayos controlados aleatorios que evalúan la eficacia y la seguridad de los anticoagulantes orales directos en comparación con la HBPM en ETEV en cáncer
- Exclusión: ensayos no aleatorios y los estudios observacionales.
- End point principal de eficacia: TEV recurrente
- End point principal de seguridad: hemorragia mayor y hemorragia no mayor clínicamente relevante

Sept-2018

Actual en vivo

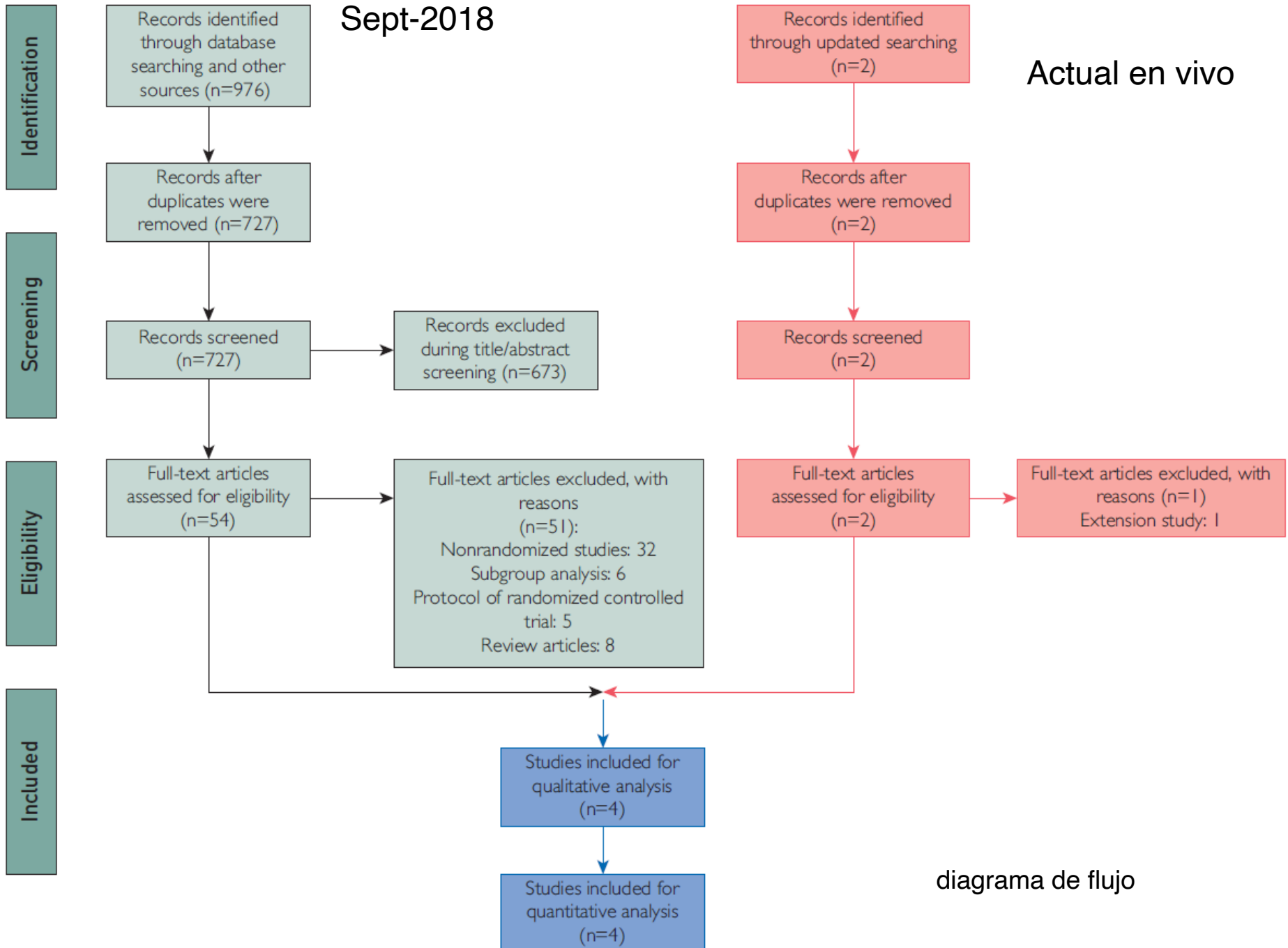
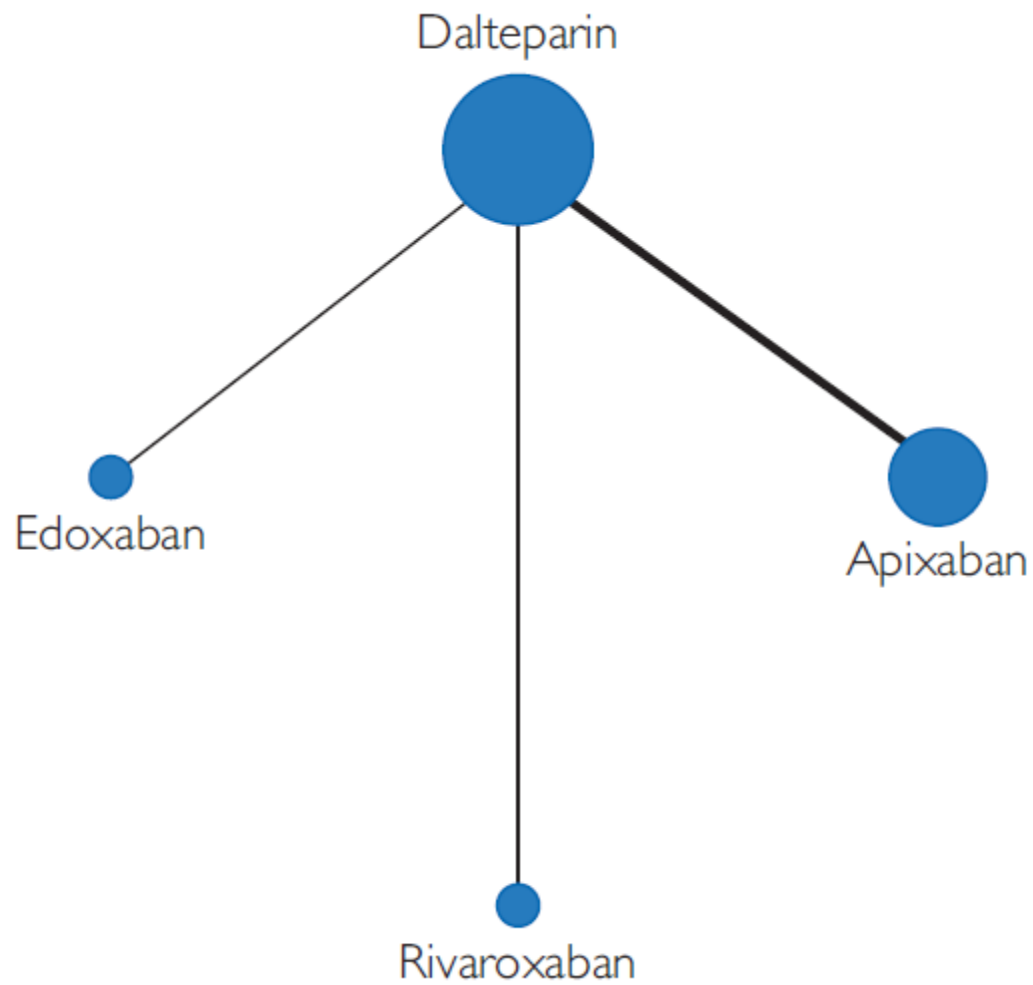


diagrama de flujo



4 ensayos seleccionados => N = 2894

TABLE 1. Characteristics of Eligible Trials^a

Study	Trial design	Treatment arm	Control arm	Treatment arm dose	Control arm dose	Median treatment duration (mo)	Primary end points	Secondary end points	Type of cancers excluded
Raskob et al ⁵ Hokusai VTE 2018	Randomized, open-label, noninferiority trial	Edoxaban (n=522)	Dalteparin (n=524)	60 mg qd	200 IU/kg qd 150 IU/kg qd	6.93 ^b	Composite of recurrent VTE or MB	NR	Squamous cell carcinoma Basal cell carcinoma (skin)
Young et al ⁶ SELECT-D 2018	Randomized, open-label, pilot trial	Rivaroxaban (n=203)	Dalteparin (n=203)	15 mg bid 20 mg qd	200 IU/kg qd 150 IU/kg qd	5.9	Recurrent VTE	MB CRNMB	Squamous cell carcinoma Basal cell carcinoma (skin)
McBane et al ² ADAM VTE 2020	Randomized, open-label, superiority trial	Apixaban (n=145)	Dalteparin (n=143)	10 mg bid 5 mg bid	200 IU/kg qd 150 IU/kg qd	5.78	MB	Recurrent VTE CRNMB	Nonmelanoma skin cancers (not specified)
Angelli et al ⁴ Caravaggio 2020	Randomized, investigator-initiated, open-label, noninferiority trial	Apixaban (n=576)	Dalteparin (n=579)	10 mg bid 5 mg bid	200 IU/kg qd 150 IU/kg qd	5.84 ^b	Recurrent VTE MB	CRNMB	Primary brain tumors Intracerebral metastases Acute leukemia Squamous cell skin carcinoma Basal cell carcinoma (skin)

Cánceres sólidos 2648 (91,5 %)

Enfermedad metastásica o localmente avanzada 1768 (61,1 %)

Cáncer más común: colorrectal 545 (18,8 %).

TABLE 2. GRADE Summary of Findings Using Pairwise (Direct) Estimates ^{a,b}											
Certainty assessment							No. of patients, n/N (%)		Effect		
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	DOACs	LMWH (dalteparin)	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	Certainty
Venous thromboembolism recurrence											
4	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	82/1446 (5.7)	132/1448 (9.1)	OR, 0.59 (0.41-0.86)	35 fewer per 1000 (from 52 fewer to 12 fewer)	⊕⊕⊕⊕ High
Major bleeding											
4	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Very serious ^c	None	69/1446 (4.8)	52/1448 (3.6)	OR, 1.34 (0.83-2.18)	12 more per 1000 (from 6 fewer to 39 more)	⊕⊕○○ Low
Clinically relevant non-major bleeding											
4	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ^d	None	162/1446 (11.2)	107/1448 (7.4)	OR, 1.65 (1.13-2.42)	42 more per 1000 (from 9 more to 88 more)	⊕⊕⊕○ Moderate
Net clinical benefit											
4	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Very serious ^e	None	151/1446 (10.4)	184/1448 (12.7)	OR, 0.78 (0.53-1.14)	25 fewer per 1000 (from 55 fewer to 15 more)	⊕⊕○○ Low
Mortality											
4	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Very serious ^f	None	412/1446 (28.5)	416/1448 (28.7)	OR, 0.99 (0.79-1.24)	2 fewer per 1000 (from 46 fewer to 46 more)	⊕⊕○○ Low
Major gastrointestinal bleeding											
3	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Very serious ^g	None	39/1301 (3.0)	20/1306 (1.5)	OR, 1.94 (0.96-3.95)	14 more per 1000 (from 1 fewer to 43 more)	⊕○○○ Very low
Major genitourinary bleeding											
3	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Very serious ^f	None	10/1301 (0.8)	1/1306 (0.1)	OR, 5.03 (1.08-23.34)	3 more per 1000 (from 0 fewer to 17 more)	⊕⊕○○ Low
Fatal bleeding											
2	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Very serious ^e	None	0/1098 (0.0)	4/1103 (0.4)	OR, 0.20 (0.02-1.72)	3 fewer per 1000 (from 4 fewer to 3 more)	⊕○○○ Very low
Intracranial bleeding											
2	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Very serious ^g	None	2/1098 (0.2)	6/1103 (0.5)	OR, 0.40 (0.09-1.77)	3 fewer per 1000 (from 5 fewer to 4 more)	⊕○○○ Very low

TABLE 3. GRADE Summary of Findings Using Network Estimates^{a,b}

LMWH	DOACs					
	Edoxaban		Rivaroxaban		Apixaban	
Venous thromboembolism recurrence						
Trial duration: 6 to 12 months						
Dalteparin	OR, 0.67 (0.44-1.02)	28 fewer per 1000 (49 fewer to 2 more)	OR, 0.41 (0.16-0.95)	52 fewer per 1000 (75 fewer to 4 fewer)	OR, 0.58 (0.37-0.90)	36 fewer per 1000 (55 fewer to 8 fewer)
91 per 1000 ^g	●●○○ Low ^c		●●●○ Moderate ^d		●●●● High	
Rank 4	Rank 3		Rank 1		Rank 2	
	Based on 1046 participants (1 RCT)		Based on 406 participants (1 RCT)		Based on 1442 participants (2 RCTs)	
Major bleeding						
Trial duration: 6 to 12 months						
Dalteparin	OR, 1.78 (1.04-3.16)	26 more per 1000 (1 more to 69 more)	OR, 1.93 (0.71-5.80)	31 more per 1000 (10 fewer to 142 more)	OR, 0.88 (0.48-1.58)	4 fewer per 1000 (18 fewer to 20 more)
36 per 1000 ^g	●●●○ Moderate ^d		●○○○ Very low ^e		●●○○ Low ^e	
Rank 2	Rank 4		Rank 3		Rank 1	
	Based on 1046 participants (1 RCT)		Based on 406 participants (1 RCT)		Based on 1442 participants (2 RCTs)	
Clinically relevant nonmajor bleeding						
Trial duration: 6 to 12 months						
Dalteparin	OR, 1.37 (0.95-1.98)	25 more per 1000 (3 fewer to 63 more)	OR, 4.09 (1.79-10.59)	172 more per 1000 (51 more to 384 more)	OR, 1.50 (1.00-2.27)	33 more per 1000 (0 fewer to 79 more)
74 per 1000 ^g	●●○○ Low ^c		●●○○ Low ^f		●●○○ Low ^c	
Rank 1	Rank 2		Rank 4		Rank 3	
	Based on 1046 participants (1 RCT)		Based on 406 participants (1 RCT)		Based on 1442 participants (2 RCTs)	

Resultados	Tromboembolismo venoso recurrente	Sangrado importante	Sangrado no grave clínicamente relevante	Beneficio clínico neto	Mortalidad	Sangrado gastrointestinal mayor	Sangrado genitourinario mayor	Sangrado intracraneal	Sangrado fatal
DOAC vs Dalteparina	4	4	4	4	4	3	3	2	2

Resultados	Tromboembolismo venoso recurrente	Sangrado importante	Sangrado no grave clínicamente relevante	Beneficio clínico neto	Mortalidad	Certeza de la evidencia
Apixaban vs Dalteparina	4	4	4	4	4	n Alto
Apixaban vs Edoxaban	4	4	4	4	4	n Moderado
Apixaban vs Rivaroxaban	4	4	4	4	4	n Bajo
						n Muy bajo
Edoxabán vs Dalteparina	4	4	4	4	4	n=número de estudios incluidos en el análisis
Edoxabán vs Apixabán	4	4	4	4	4	
Edoxaban vs Rivaroxaban	4	4	4	4	4	
Rivaroxabán vs Dalteparina	4	4	4	4	4	Daño significativo
Rivaroxaban vs Apixaban	4	4	4	4	4	Sin efecto significativo
Rivaroxaban vs Edoxaban	4	4	4	4	4	Beneficio significativo

Conclusiones

- Los ACOD reducen significativamente (41%) los eventos de TEV recurrente en comparación con la dalteparina para el tto. de ETEV en cáncer
- Edoxaban aumenta significativamente el sangrado mayor en comparación con dalteparina, y rivaroxaban aumenta significativamente el sangrado no mayor clínicamente relevante en comparación con dalteparina
- No existen diferencias significativas entre los ACOD en cuanto a recurrencias de TEV y hemorragia mayor.
- Un análisis adicional de subgrupos mostró que los beneficios de los ACOD son consistentes por tipo de evento de TEV (TVP o EP), por presentación (sintomática versus incidental) y por características del paciente (como edad, estadio del cáncer o estado funcional)
- Los ACOD deben considerarse un estándar de atención para el tratamiento de ETEV en cáncer, excepto en pacientes con alto riesgo de sangrado.
- La evidencia actual favorece el uso de apixaban entre otros ACOD.

▪ Pros

- Metaanálisis de ensayos
- Análisis continuo en tiempo y semiautomatizado
- Inclusión de múltiples subgrupos independientemente del tipo de evento de TEV (incidental, sintomático) o ubicación (TVP, EP)

▪ Contras

- Pocos ensayos seleccionados => n bajo
- Ensayos con criterios y estudios distintos
- Datos limitados en TEV atípico (extremidad superior, seno venoso cerebral y venas esplácnicas)
- No incluyen pacientes pediátricos
- Se excluyeron pacientes con un estado funcional deficiente o con una expectativa de vida limitada
- No se evalúa el tratamiento prolongado con ACOD vs HBPM
- No evaluado pacientes con cáncer que además tienen f.a., válvulas cardíacas mecánicas o injertos cardiovasculares protésicos que requieren anticoagulantes por otros motivos
- Estos resultados pueden no traducirse a otras preparaciones de HBPM

The Lifestyle-Related Cardiovascular Risk Is Modified by Sleep Patterns



Qiyong Song, PhD; Mengying Wang, PhD; Tao Zhou, PhD; Dianjianyi Sun, PhD;
Hao Ma, PhD; Xiang Li, PhD; Yoriko Heianza, PhD; and Lu Qi, MD, PhD

Mayo Clin Proc. 2022;97(3):519-530

Tabaquismo
Alcohol
Inactividad física
Dieta no saludable
Estilo de vida desfavorable

aumento en eventos de ECV

Por ejemplo, la duración breve del sueño o la alteración del sueño, se han asociado con la ingesta de alimentos poco saludables, la inactividad física, un mayor consumo de alcohol, el tabaquismo frecuente y la alta adiposidad

moduladores clave del ritmo circadiano diario y la homeostasis cronobiológica

comportamientos del sueño

- Hipótesis: los comportamientos del sueño podrían modificar la relación estilo de vida-enfermedad cardiovascular
- No hay estudios prospectivos

Método

- **Objetivo:** Evaluar si los patrones de sueño modifican el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) asociada al estilo de vida. También se evalúa los efectos de los patrones de sueño determinados genéticamente.
- estudio de cohorte prospectivo
- Periodo inclusión: 393.690 participantes sin ECV (IM/ACVA) entre el 13-3-2006 y el 1-10-2010, del UK Biobank => mediana de seguimiento de 8,93 años
- Puntuación 4 factores de estilo de vida y para 5 patrones de sueño (por cuestionarios)
- Se construyó un patrón de sueño determinado genéticamente en base a 5 mutaciones conocidas
- End point: ECV (IM/ACVA)

4 factores de estilo de vida (por cuestionario)
tabaquismo
consumo de alcohol
actividad física
dieta

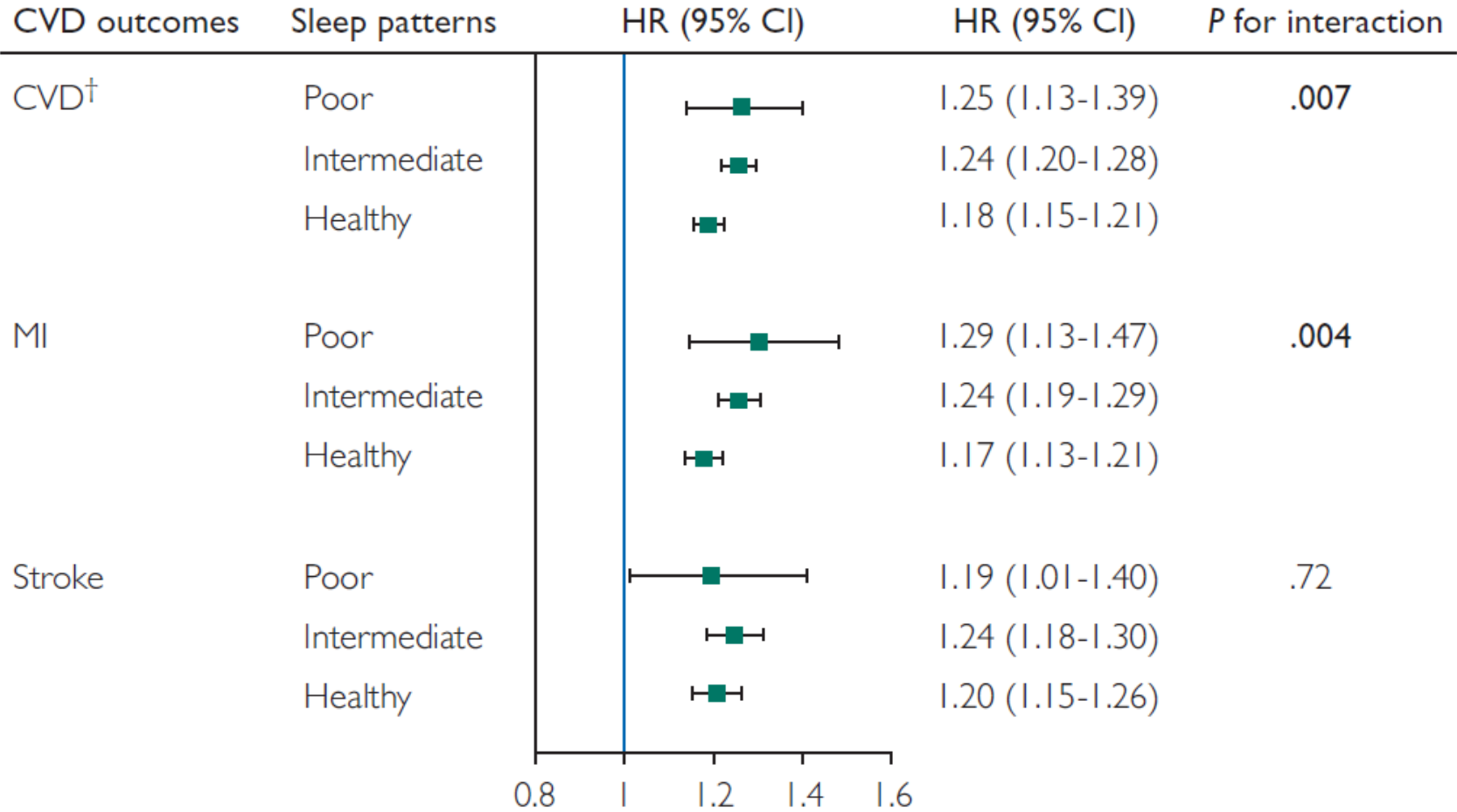
5 patrones de sueño (por cuestionario)	Bajo riesgo
duración del sueño	de 7 a 8 horas por día
Cronotipo	temprano ("mañana" o "mañana que tarde")
Insomnio	nunca/rara vez o a veces
Ronquidos	sin ronquidos
somnolencia diurna	sin síntomas frecuentes ("nunca/rara vez" o "a veces")

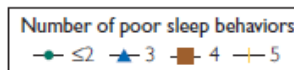
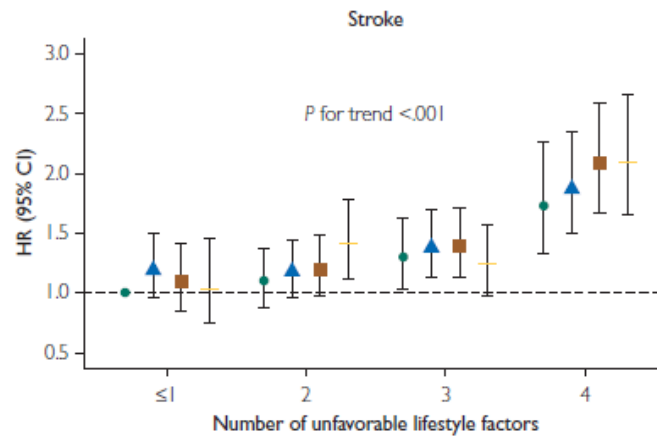
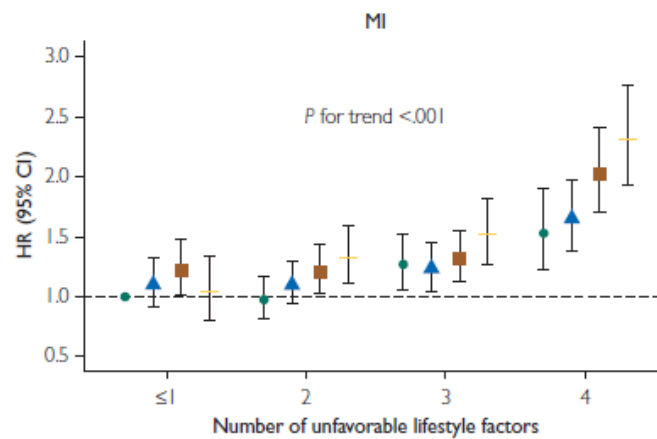
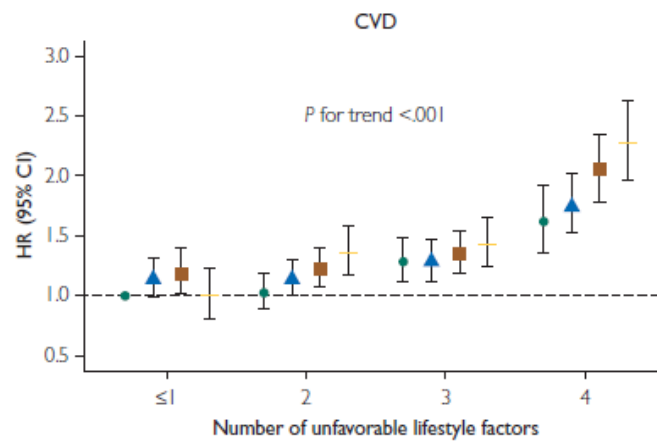
TABLE. Baseline Characteristics of UK Biobank Participants (N=393,690)^a

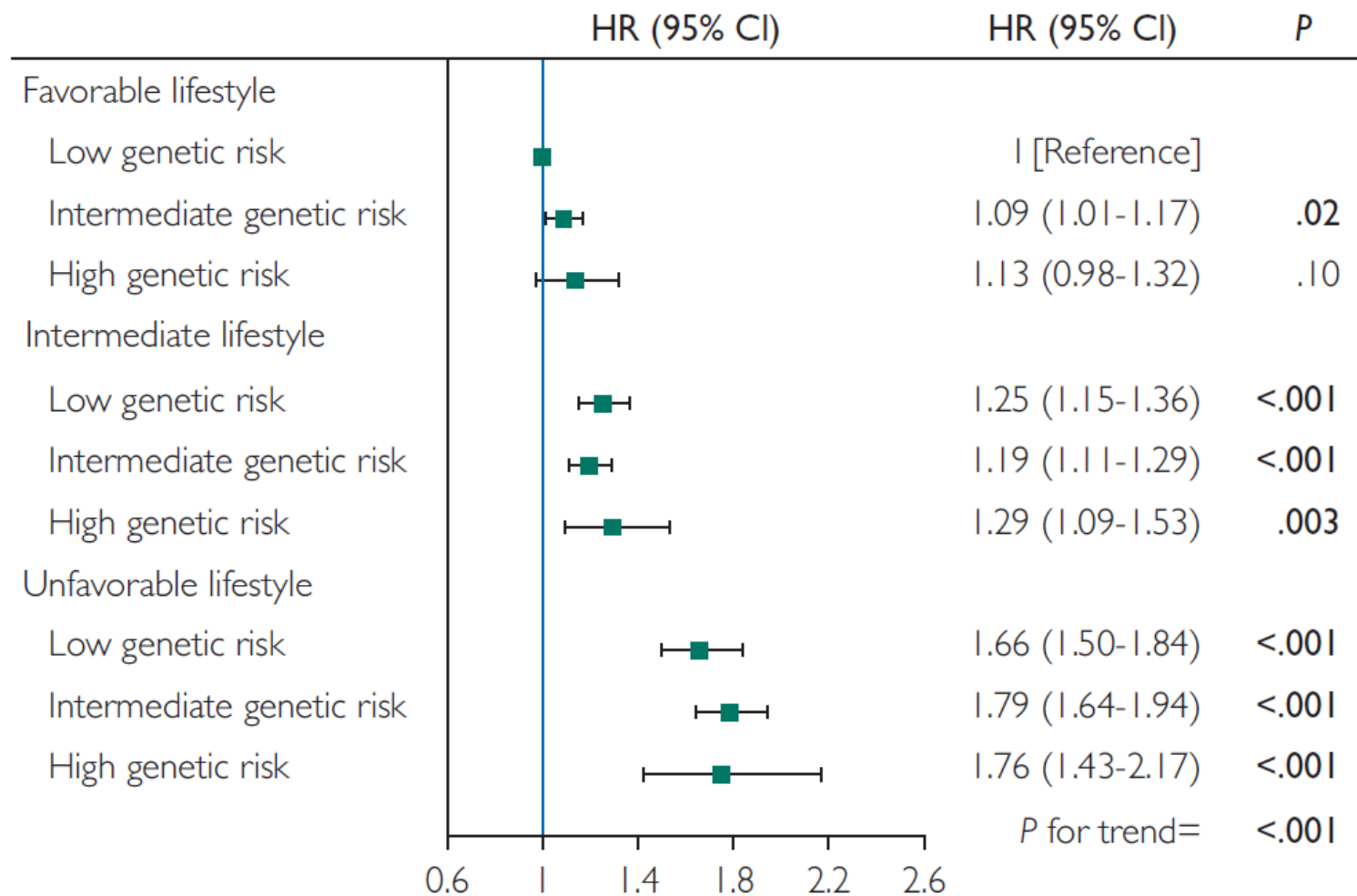
Baseline Characteristics	All Participants	Lifestyle		
		Favorable	Intermediate	Unfavorable
Participants, no. (%)	393,690 (100)	210,443 (53.5)	127,452 (32.4)	55,795 (14.2)
Age (y), mean $\pm$ SD	56.3 $\pm$ 8.1	56.7 $\pm$ 8.1	56.0 $\pm$ 8.1	55.3 $\pm$ 8.1
Male sex, no. (%)	173,103 (44.0)	89,812 (42.7)	57,593 (45.2)	25,698 (46.1)
White European race, no. (%)	373,053 (94.8)	199,914 (95)	120,614 (94.6)	52,525 (94.1)
Townsend deprivation index, mean $\pm$ SD	-1.4 $\pm$ 3.0	-1.7 $\pm$ 2.8	-1.3 $\pm$ 3.1	-0.6 $\pm$ 3.4
Body mass index (kg/m ²), mean $\pm$ SD	27.3 $\pm$ 4.7	26.8 $\pm$ 4.4	27.8 $\pm$ 4.9	28.2 $\pm$ 5.4
Total cholesterol level (mmol/L), mean $\pm$ SD	5.7 $\pm$ 1.1	5.7 $\pm$ 1.1	5.7 $\pm$ 1.1	5.7 $\pm$ 1.1
Family history of CVDs, no. (%)	220,492 (56.0)	118,968 (56.5)	70,901 (55.6)	30,623 (54.9)
Disease history, no. (%)				
Cancer	34,397 (8.7)	18,580 (8.8)	10,956 (8.6)	4861 (8.7)
Diabetes	19,139 (4.9)	8709 (4.1)	6787 (5.3)	3643 (6.5)
Hypertension	213,679 (54.3)	110,375 (52.4)	71,548 (56.1)	31,756 (56.9)
Angina	10,158 (2.6)	4929 (2.3)	3358 (2.6)	1871 (3.4)
Symptom of depression/anxiety, no. (%)	134,860 (34.3)	68,331 (32.5)	44,117 (34.6)	22,412 (40.2)
Treatment/medication, no. (%)				
Insulin treatment	3781 (1.0)	1630 (0.8)	1344 (1.1)	807 (1.4)
Antihypertensive drugs	77,882 (19.8)	38,576 (18.3)	26,780 (21)	12,526 (22.5)
Lipid treatment	60,029 (15.2)	29,755 (14.1)	20,360 (16.0)	9914 (17.8)
Aspirin use	46,277 (11.8)	23,202 (11.0)	15,653 (12.3)	7422 (13.3)
Hypnotics/antidepressants/antianxiety drugs	25,768 (6.5)	11,210 (5.3)	8849 (6.9)	5709 (10.2)
Healthy sleep behaviors, no. (%) ^b				
Sleep 7-8 h/d	269,885 (68.6)	149,056 (70.8)	85,900 (67.4)	34,929 (62.6)
Early chronotype	246,924 (62.7)	138,992 (66.0)	78,042 (61.2)	29,890 (53.6)
Never/rarely/sometimes insomnia	285,448 (72.5)	156,586 (74.4)	90,941 (71.4)	37,921 (68.0)
No self-reported snoring	248,246 (63.1)	138,620 (65.9)	77,656 (60.9)	31,970 (57.3)
No frequent daytime sleepiness	383,406 (97.4)	205,745 (97.8)	123,863 (97.2)	53,798 (96.4)
All 5 healthy sleep behaviors	85,165 (21.6)	52,028 (24.7)	24,965 (19.6)	8172 (14.6)



Media seguimiento: 8,93 años.
Eventos ECV: 10218 (6595 IM y 3906 ACVA)







En participantes con un **patrón de sueño deficiente**, el estilo de vida desfavorable se asoció =>

- con un aumento del 25 % de ECV (IC del 95 %, del 13 % al 39 %)
- con un aumento del 29 % de IM (IC del 95 %, del 13 % al 47 %)

En participantes con un **patrón de sueño saludable**, el estilo de vida desfavorable se asoció =>

- con un aumento del 18 % de EVC (95 % IC, 15 % a 21 %)
- con un aumento del 17 % de IM (95 % IC, 13 % a 21 %)

Conclusión

- la adherencia a un patrón de sueño saludable puede atenuar el riesgo de ECV asociado con un estilo de vida desfavorable.

Discusión

- Estrecha **relación entre los comportamientos del sueño y estilo de vida**
 - las personas con sueño de corta duración o cronotipos tardíos tenían más probabilidades de informar actividad física insuficiente, mientras que aquellos que eran físicamente activos generalmente tenían una mejor calidad de sueño.
 - tanto el consumo de tabaco como el de alcohol se han relacionado con problemas de sueño
- la reducción del sueño se asocia con **trastornos endocrinos y metabólicos**, así como con daños vasculares
- Los individuos con cronotipo tardío darían como resultado una **desalineación circadiana**, lo que aumentaría el riesgo cardiometabólico.
- El insomnio y un sueño de corta duración, se ha relacionado con un aumento de la **inflamación sistémica y una mayor aterogénesis**.
- Las vibraciones de los ronquidos pueden provocar **disfunción endotelial** carotídea, aterosclerosis y accidente cerebrovascular
- Importante considerar los patrones de sueño en la prevención de ECV

- **Pros:**

- Gran tamaño de muestra
- Prospectivo
- Seguimiento largo

- **Contras**

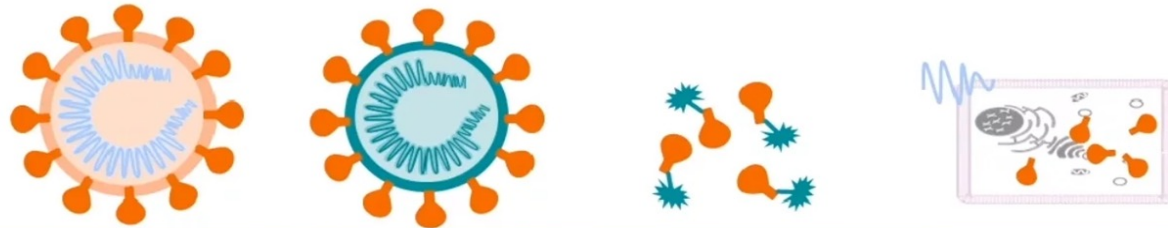
- estudio observacional => Cohorte no comparativa ni ensayo ciego => no se puede sacar conclusiones sobre la causalidad
- Estilo de vida y sueño basado en cuestionarios de pacientes autoinformados => sesgo de recuerdo
- Raza blanca europea (95%)

Identification of Natural SARS-CoV-2 Infection in Seroprevalence Studies Among Vaccinated Populations

Ryan T. Demmer, PhD, MPH; Brett Baumgartner, PhD; Talia D. Wiggen, MPH;
Angela K. Ulrich, PhD; Ali J. Strickland, MPH; Brianna M. Naumchik, MD;
Bruno Bohn, MPH; Sara Walsh, MA; Stephen Smith, MA; Susan Kline, MD, MPH;
Steve D. Stovitz, MD, MS; Stephanie Yendell, DVM; Timothy J. Beebe, PhD;
and Craig Hedberg, PhD

Mayo Clin Proc. 2022;97(4):754-760

- Importante monitorear las tasas de infección natural por SARS-CoV-2 mediante ensayos de anticuerpos.
- La mayoría de los ensayos de Ac contra el SARS-CoV-2 (frente a las proteínas spike) no pueden distinguir entre los Ac de una infección natural y los la vacunación

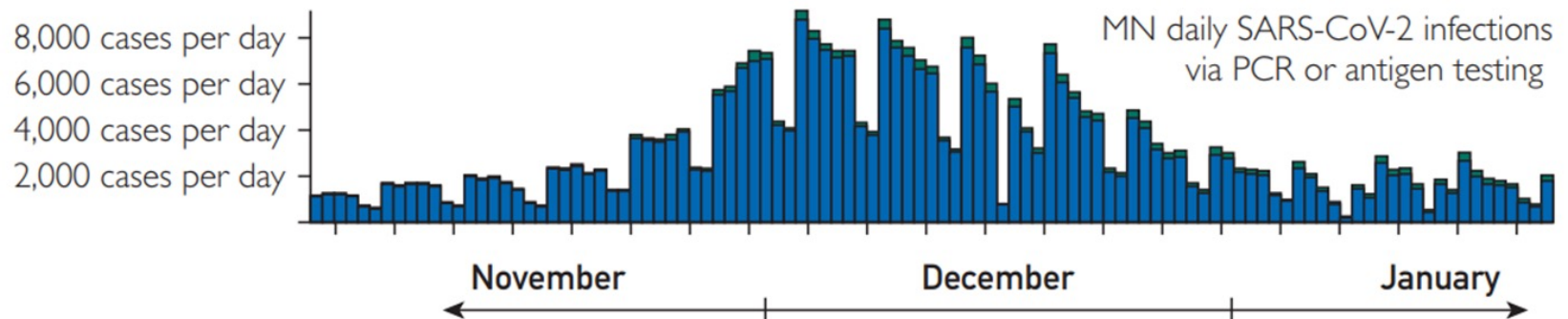


	Inactivated or weakened SARS-CoV-2 virus	Viral vector expressing SARS-CoV-2 spike protein	SARS-CoV-2 S/S1RBD protein + adjuvant	DNA or RNA coding for SARS-CoV-2 spike protein
COVID-19 vaccines using this strategy	Sinopharm, Sinovac, ICMR-Bharat Biotech, etc	CanSino, Gamaleya, J&J, AstraZeneca, Vaxart, Merck, Novartis, etc	Novavax, Sanofi, Chinese Academy of Medical Sciences (RBD), etc	Pfizer, Moderna, CureVac, Arcturus, Inovio, Chulalongkorn U, etc
Monitoring vaccine efficacy with serology	Anti-S or anti-N IgG	Anti-S IgG	Anti-S IgG (anti-spike RBD IgG required for RBD-only vaccines)	Anti-S IgG
Other approved vaccines using this strategy	Measles, mumps, rubella, polio, influenza, typhoid, etc	Ebola, rabies (for vet use)	Hepatitis B, human papillomavirus, tetanus, etc	No currently approved vaccine use this format (EUA for Pfizer, Moderna)

- las pruebas de Ac frente a las proteínas de la nucleocápside pueden identificar potencialmente una infección previa entre las personas vacunadas.

Método

- **Objetivo:** comparar la precisión de un ensayo que contiene nucleocápside frente a un ensayo que solo contiene proteína spike en la identificación de una infección previa por SARS-CoV-2, antes y después de la vacunación
- Cohorte longitudinal de trabajadores de la salud en Minneapolis/St Paul



Round 1
seroprevalence
11/22/20 – 12/18/21

Spike-only assay
qualitative

Round 2
seroprevalence
12/26/20 – 1/8/21

Spike-only assay
qualitative

Nucleocapsid-
containing assay
quantitative

— Round 1 data collection
..... Round 2 data collection
-- Round 1 & 2 data collection

Questionnaires
11/15/20 – 1/8/21
Self-reported infection in prior two weeks
Self-reported vaccination status and timing

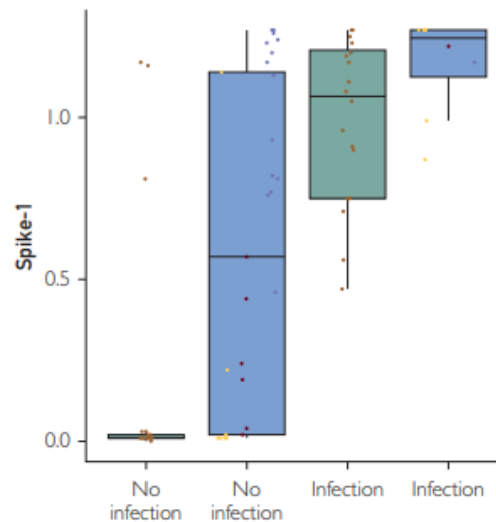
N = 81

Edad media 40 años (23-66)
Mujeres 83%

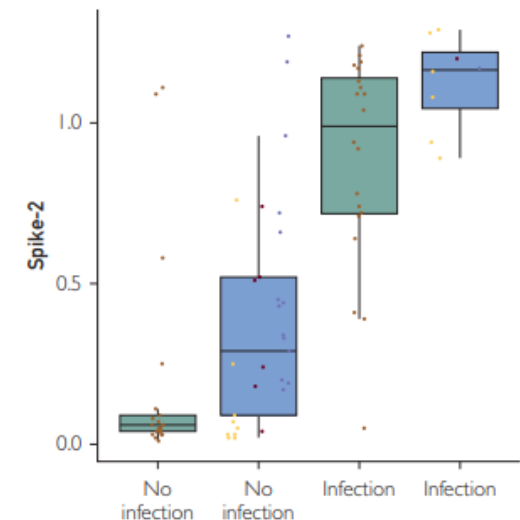
Seroprevalencia de ronda 1
fue del 9,5 %.

Antes de la prueba de la
ronda 2, el 46 % informó que
estaba vacunado

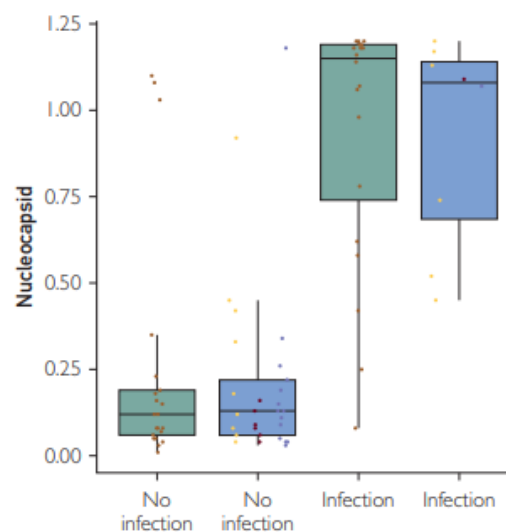
la respuesta de nucleocápside
predijo una infección reciente
con un área bajo la curva de
0,93 (IC del 95 %, 0,88 a
0,99)



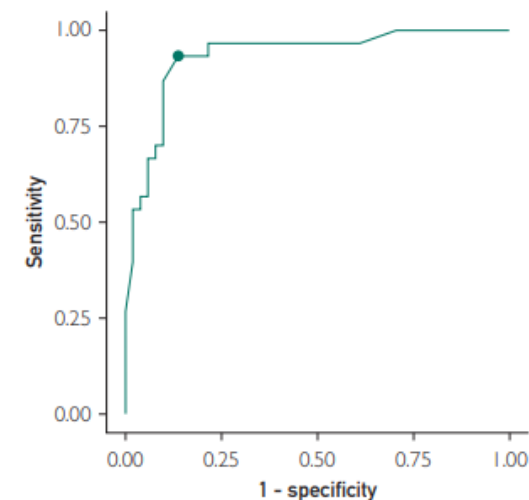
A



B



C



D

Vaccination timing

- No vaccination
- Vaccination 0-7 days prior
- Vaccination 8-10 days prior
- Vaccination >10 days prior

Vaccination status

- No vaccination
- Vaccination

Conclusiones

- Un ensayo de IgG que identifica la reactividad a la proteína de la nucleocápside es un predictor preciso de la infección natural entre una población parcialmente vacunada, mientras que un ensayo de solo spike tuvo un resultado deficiente

- Pros
 - Cohorte prospectiva

- Contras
 - Solo de territorio limitado de USA (Mineapolis-Minesota)
 - Limitado en tiempo => solo tres meses de las primera vacunas puestas
 - N bajo
 - Población muy limitada (trabajadores sanitarios jóvenes)
 - Técnica de Ac nucleocápside no valida para todas las vacunas (solo para las anti spike)
 - No se tiene en cuenta la perdida en el tiempo de la inmunidad vacunal-natural

Cardioselective Versus Nonselective β -Blockers After Myocardial Infarction in Adults With Chronic Obstructive Pulmonary Disease



Chang-Min Chung, MD; Ming-Shyan Lin, MD; Shih-Tai Chang, MD;
Po-Chang Wang, MD; Teng-Yao Yang, MD; and Yu-Sheng Lin, MD

Mayo Clin Proc. 2022;97(3):531-546

- Los β -bloqueadores pueden reducir la incidencia de muerte por todas las causas y eventos cardíacos adversos en pacientes con IAM.
- Los β -bloqueadores precipitan broncoespasmo y pueden causar un deterioro agudo de la función pulmonar => pacientes EPOC con IAM reciben menos betabloqueantes (tratamiento inadecuado)
- Los bloqueadores β tienen un efecto protector sobre la mortalidad por todas las causas y mejoran la supervivencia a corto plazo después de un IAM en pacientes con EPOC en algunos estudios ^{1,2}
- Faltan estudios a gran escala y dilucidar el papel de los bloqueadores β cardioselectivos o no selectivos en la supervivencia de los pacientes con EPOC e IAM

1.- Short PM, et al. Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. BMJ. 2011;342: d2549.

2.- Etminan M, et al. Beta-blocker use and COPD mortality: a systematic review and meta-analysis. BMC Pulm Med. 2012;12:48.

Método

- **Objetivo:** Investigar qué tipos de bloqueadores beta tienen mejores perfiles de eficacia y seguridad en pacientes con EPOC e IAM concomitante.
- Base de datos de investigación del seguro de salud nacional de Taiwán
- Periodo: entre el 1-1-2001 y el 31-12-2013.
- Identificados 65.699 pacientes hospitalizados con EPOC a los que se les recetó β -bloqueantes después del primer IAM
- 2 grupos: los que recibieron bloqueadores beta cardioselectivos y los que recibieron bloqueadores beta no selectivos
- Método de ponderación de la probabilidad inversa del tratamiento basada en puntajes de propensión
- End point 1º: mortalidad por todas las causas
- End point 2º: hospitalización por insuficiencia cardíaca, evento cardíaco y cerebrovascular adverso mayor (MACCE) y evento pulmonar adverso mayor (MAPE) (reagudización moderada/grave, neumonía).

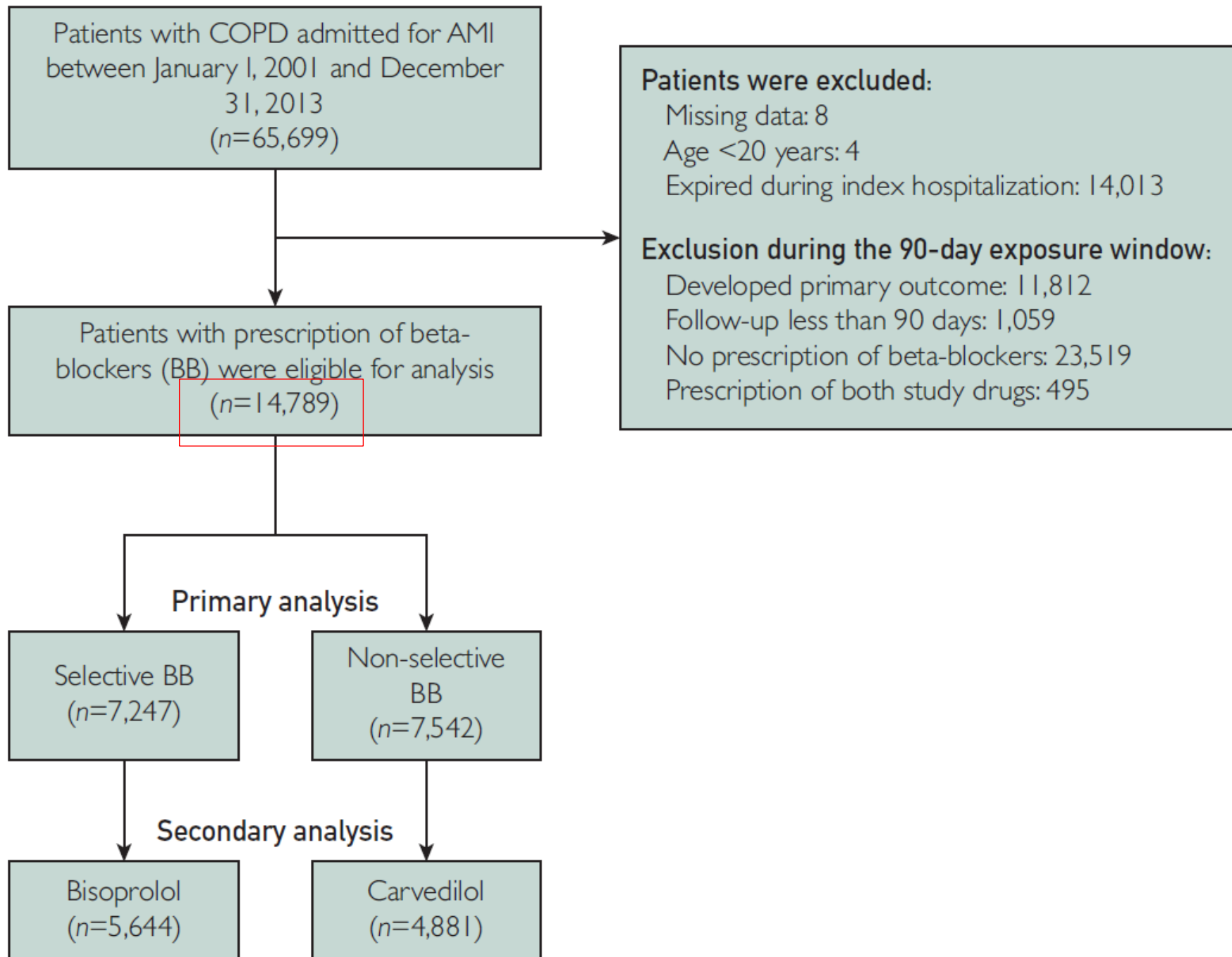
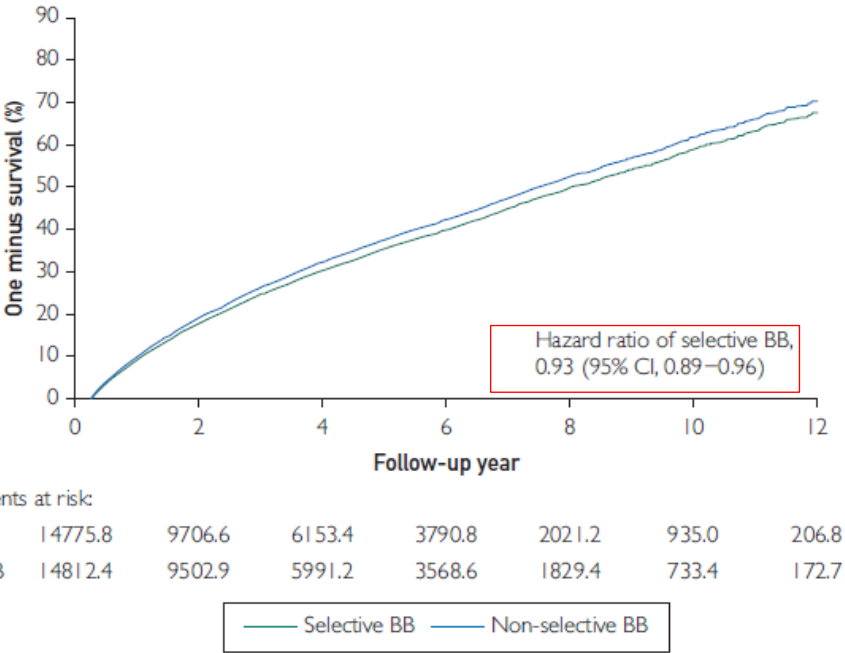


TABLE. Clinical Characteristics of the Study Patients Who Received Selective vs Nonselective β -Blockers Before and After IPTW^a

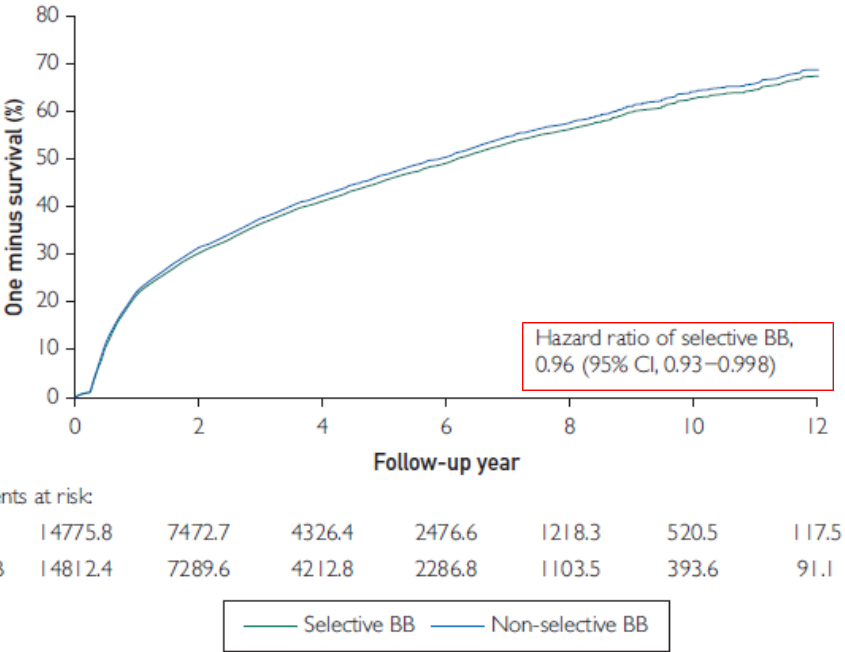
Variable	Data Before IPTW ^b			Data After IPTW ^c		
	Cardioselective BB (n=7247)	Nonselective BB (n=7542)	STD	Cardioselective BB (n=7247)	Nonselective BB (n=7542)	STD
Characteristics						
Age (y)	70.7 $\pm$ 11.8	70.7 $\pm$ 11.7	<0.01	70.7 $\pm$ 11.7	70.7 $\pm$ 11.8	<0.01
Age $\geq$ 65 years	5060 (69.8)	5333 (70.7)	−0.02	70.2	70.2	<0.01
Male sex	5137 (70.9)	5294 (70.2)	0.02	70.5	70.4	<0.01
Monthly income (NT\$)						
Low (0–17,880)	3021 (41.7)	3319 (44.0)	−0.05	42.7	42.8	<0.01
Medium (17,881–22,800)	2388 (33.0)	2458 (32.6)	0.01	32.9	32.9	<0.01
High (>22,800)	1838 (25.4)	1765 (23.4)	0.05	24.4	24.4	<0.01
Urbanization level of residence						
Rural	933 (12.9)	1051 (13.9)	−0.03	13.6	13.6	<0.01
Town	2261 (31.2)	2204 (29.2)	0.04	29.9	29.9	<0.01
Urban	2229 (30.8)	2365 (31.4)	−0.01	31.0	31.1	<0.01
Metropolis	1824 (25.2)	1922 (25.5)	−0.01	25.5	25.4	<0.01
Comorbidity						
Hypertension	5799 (80.0)	5600 (74.3)	0.14	77.5	77.4	<0.01
Diabetes mellitus	3154 (43.5)	3220 (42.7)	0.02	43.2	43.2	<0.01
Hyperlipidemia	3017 (41.6)	2773 (36.8)	0.10	39.0	39.1	<0.01
Heart failure	989 (13.6)	1271 (16.9)	−0.09	14.8	15.1	−0.01
Peripheral artery disease	387 (5.3)	405 (5.4)	<0.01	5.4	5.4	<0.01
Atrial fibrillation	659 (9.1)	746 (9.9)	−0.03	9.4	9.4	<0.01
Old stroke	1446 (20.0)	1486 (19.7)	0.01	20.1	20.1	<0.01
Chronic kidney disease	1763 (24.3)	1898 (25.2)	−0.02	24.9	24.9	<0.01
ESRD (dialysis)	267 (3.7)	328 (4.3)	−0.03	4.1	4.1	<0.01
Malignant disease	451 (6.2)	410 (5.4)	0.03	5.8	5.9	<0.01
CCI total score	3.5 $\pm$ 2.1	3.7 $\pm$ 2.2	−0.07	3.6 $\pm$ 2.1	3.6 $\pm$ 2.2	<0.01
Hospital level of index admission						
Medical center	3523 (48.6)	3434 (45.5)	0.06	46.8	47.0	<0.01
Regional or district hospital	3724 (51.4)	4108 (54.5)	−0.06	53.2	53.0	<0.01
Prior CABG	145 (2.0)	156 (2.1)	<0.01	2.0	2.0	<0.01
Prior PCI	779 (10.7)	761 (10.1)	0.02	10.5	10.6	<0.01
During index MI admission						
Admission days	10.1 $\pm$ 9.9	11.3 $\pm$ 10.8	−0.11	10.7 $\pm$ 10.8	10.7 $\pm$ 10.2	<0.01
ICU days	3.4 $\pm$ 4.1	3.8 $\pm$ 4.4	−0.10	3.6 $\pm$ 4.4	3.6 $\pm$ 4.1	<0.01
IABP	306 (4.2)	405 (5.4)	−0.05	4.8	4.8	<0.01
Inotropic agent ^d	1362 (18.8)	1645 (21.8)	−0.08	20.2	20.2	<0.01
Intubation	469 (6.5)	652 (8.6)	−0.08	7.7	7.6	<0.01
Coronary intervention at index admission						
CABG	215 (3.0)	349 (4.6)	−0.09	4.0	3.9	0.01
PCI	4206 (58.0)	3928 (52.1)	0.12	54.8	54.9	<0.01
Medications						
ACEI or ARB	4813 (66.4)	4866 (64.5)	0.04	65.4	65.5	<0.01
DCCB	1708 (23.6)	1507 (20.0)	0.09	22.3	22.4	<0.01
α -Blocker	392 (5.4)	349 (4.6)	0.04	5.1	5.1	<0.01
Nitrates	1697 (23.4)	1683 (22.3)	0.03	22.2	22.3	<0.01
Diuretics ^e	2138 (29.5)	2746 (36.4)	−0.15	32.5	32.7	<0.01
Oral hypoglycemic agents	2209 (30.5)	2269 (30.1)	0.01	30.3	30.3	<0.01
Insulin	635 (8.8)	627 (8.3)	0.02	8.6	8.6	<0.01

Medications, continued						
Statin	3631 (50.1)	2996 (39.7)	0.21	44.3	44.6	−0.01
Digoxin	295 (4.1)	601 (8.0)	−0.16	6.0	6.0	<0.01
Medications related to COPD						
Inhaled bronchodilators	606 (8.4)	419 (5.6)	0.11	7.0	6.9	0.01
Oral corticosteroid	1701 (23.5)	1886 (25.0)	−0.04	24.0	24.3	−0.01
Aminophylline or theophylline	2789 (38.5)	3049 (40.4)	−0.04	39.6	39.7	<0.01
Severity of COPD						
Duration after diagnosis (y)	6.9 $\pm$ 4.0	5.7 $\pm$ 3.7	0.30	6.3 $\pm$ 3.9	6.3 $\pm$ 3.9	<0.01
No. of moderate exacerbations in previous year						
0	7108 (98.1)	7388 (98.0)	0.01	98.1	98.1	<0.01
1	107 (1.5)	119 (1.6)	−0.01	1.4	1.5	<0.01
$\geq$ 2 (frequent AE)	32 (0.4)	35 (0.5)	<0.01	0.5	0.4	0.01
No. of severe exacerbations in previous year						
0	7114 (98.2)	7374 (97.8)	0.03	98.1	98.0	0.01
1	108 (1.5)	139 (1.8)	−0.03	1.6	1.7	−0.01
$\geq$ 2 (frequent AE)	25 (0.3)	29 (0.4)	−0.01	0.3	0.3	<0.01
Follow-up (y)	3.5 $\pm$ 2.8	4.4 $\pm$ 3.2	−0.29	4.1 $\pm$ 3.1	3.9 $\pm$ 3.1	0.05

mortalidad

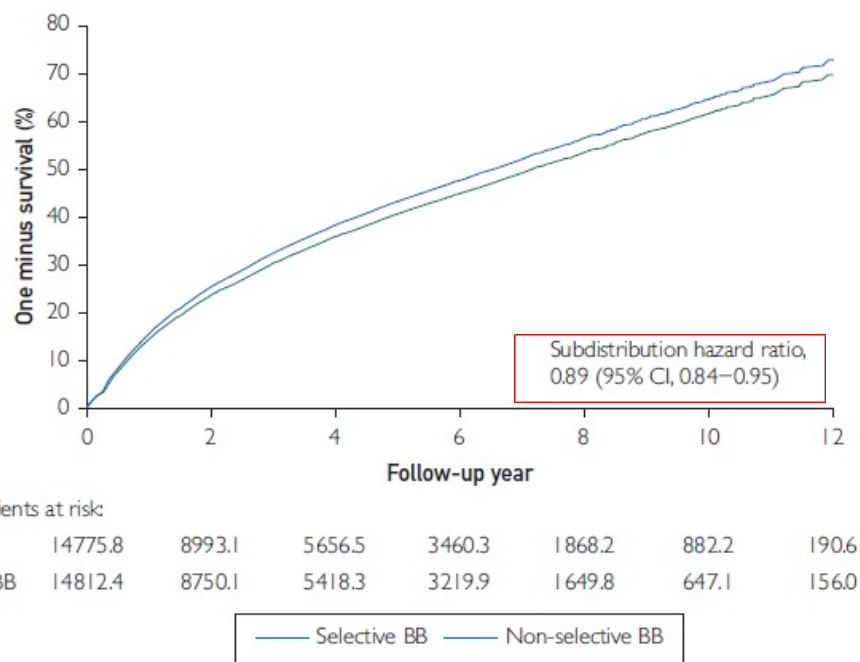


A

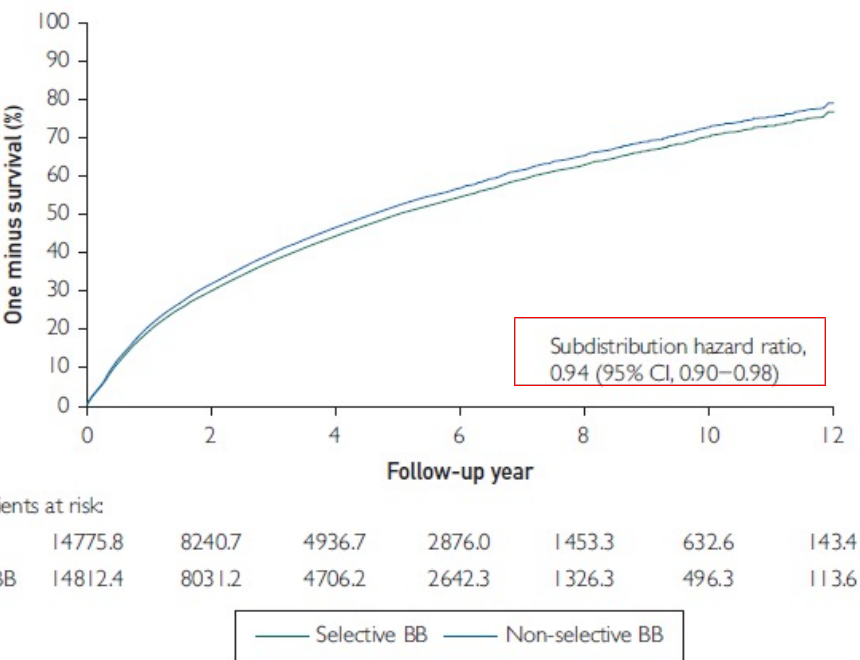


B

hospitalización por
insuficiencia cardíaca

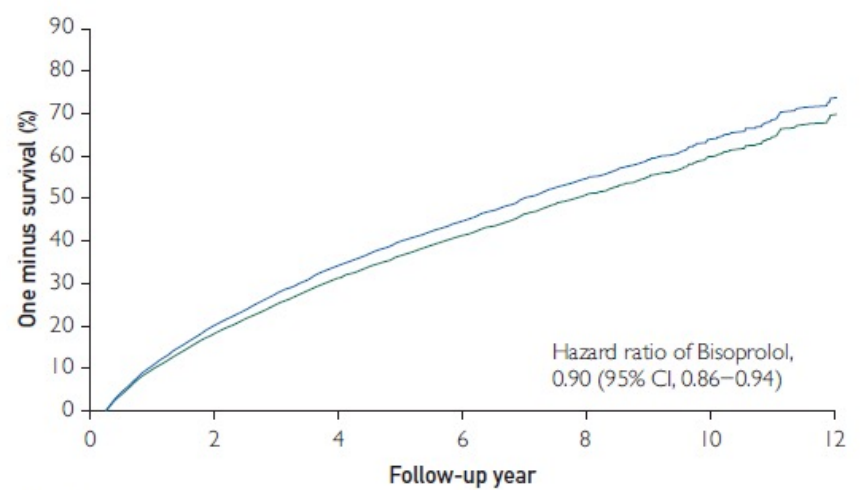


C



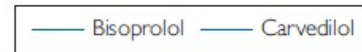
D

mortalidad



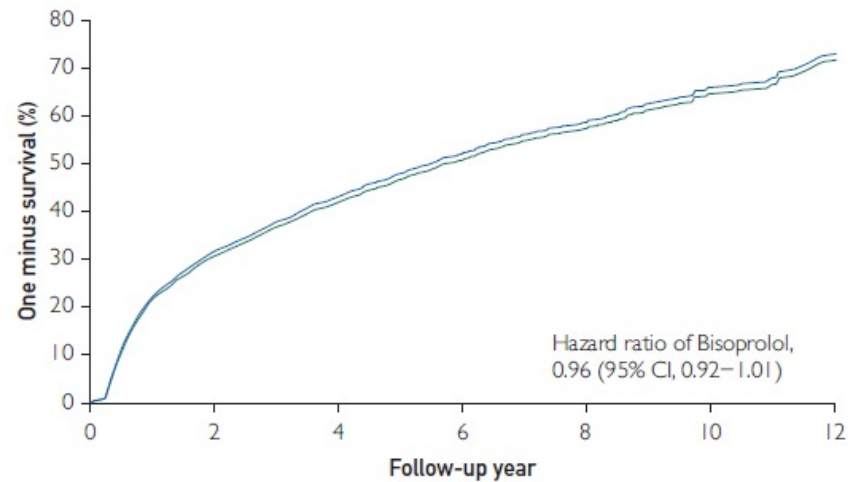
Number of patients at risk:

Bisoprolol	10446.0	6529.7	3853.1	2145.3	968.5	423.5	72.1
Carvedilol	10594.6	6287.0	3702.6	2017.3	915.7	326.3	63.3



A

evento cardíaco y
cerebrovascular
adverso mayor



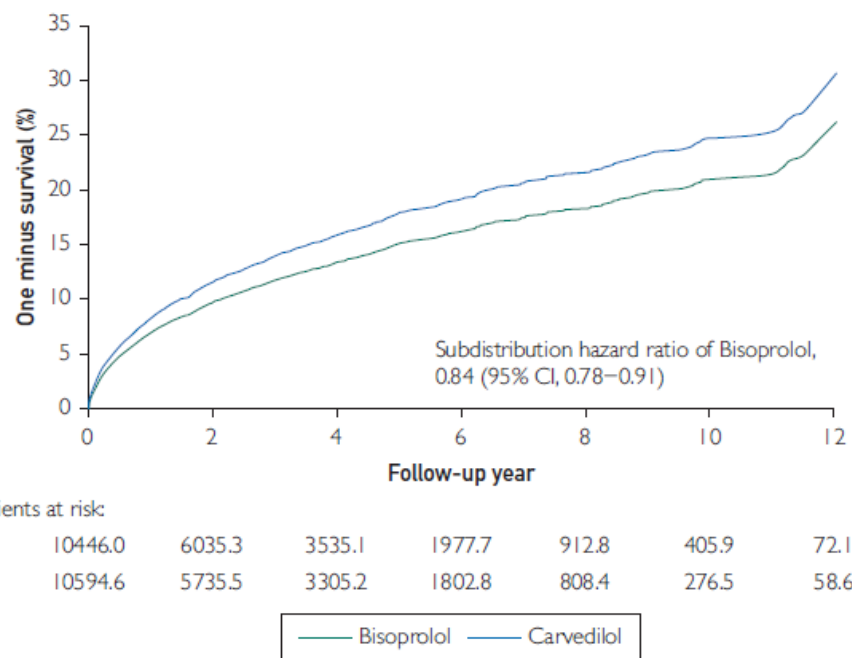
Number of patients at risk:

Bisoprolol	10446.0	5061.7	2745.4	1414.2	559.7	223.5	36.2
Carvedilol	10594.6	4832.5	2611.5	1269.5	543.7	172.2	29.4



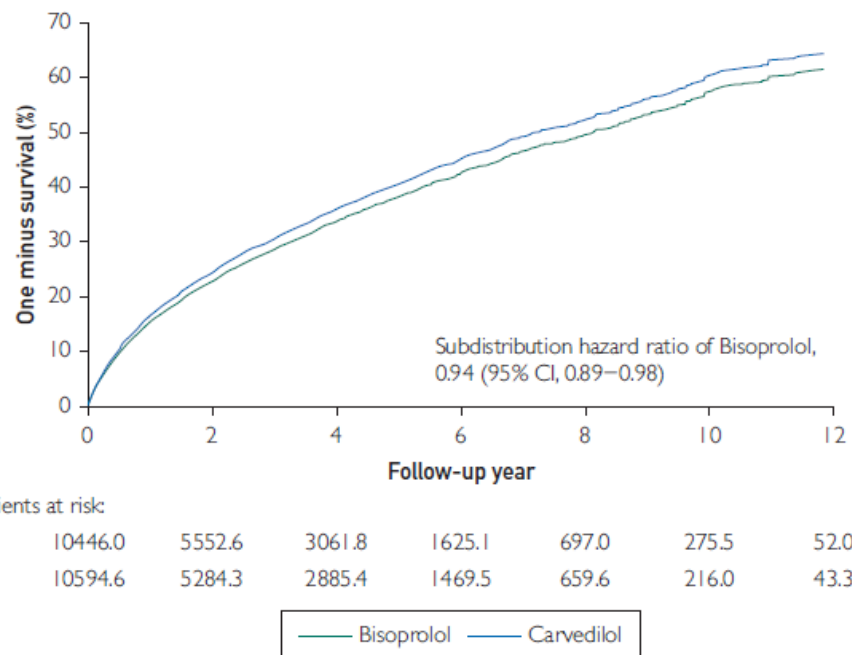
B

hospitalización por insuficiencia cardíaca

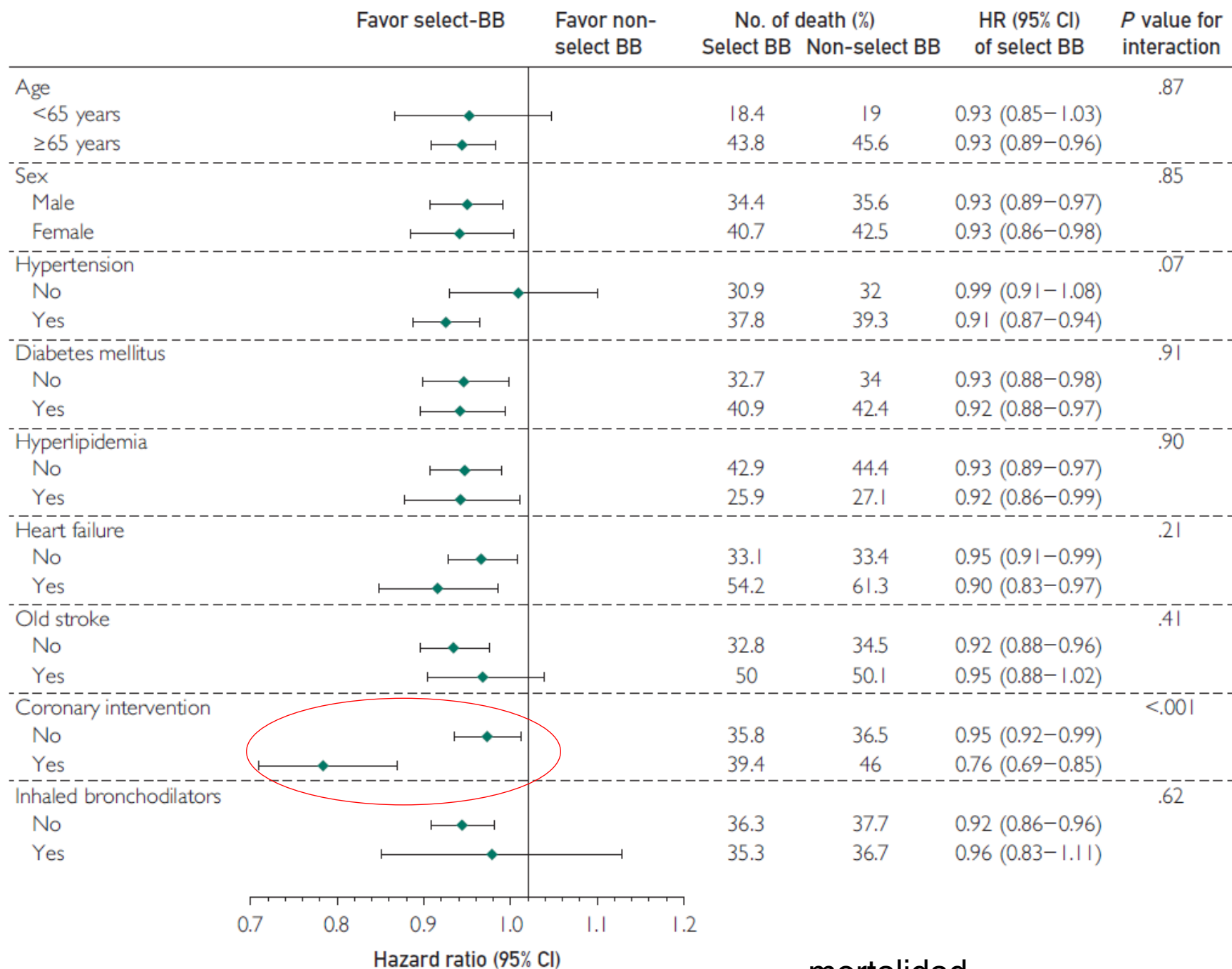


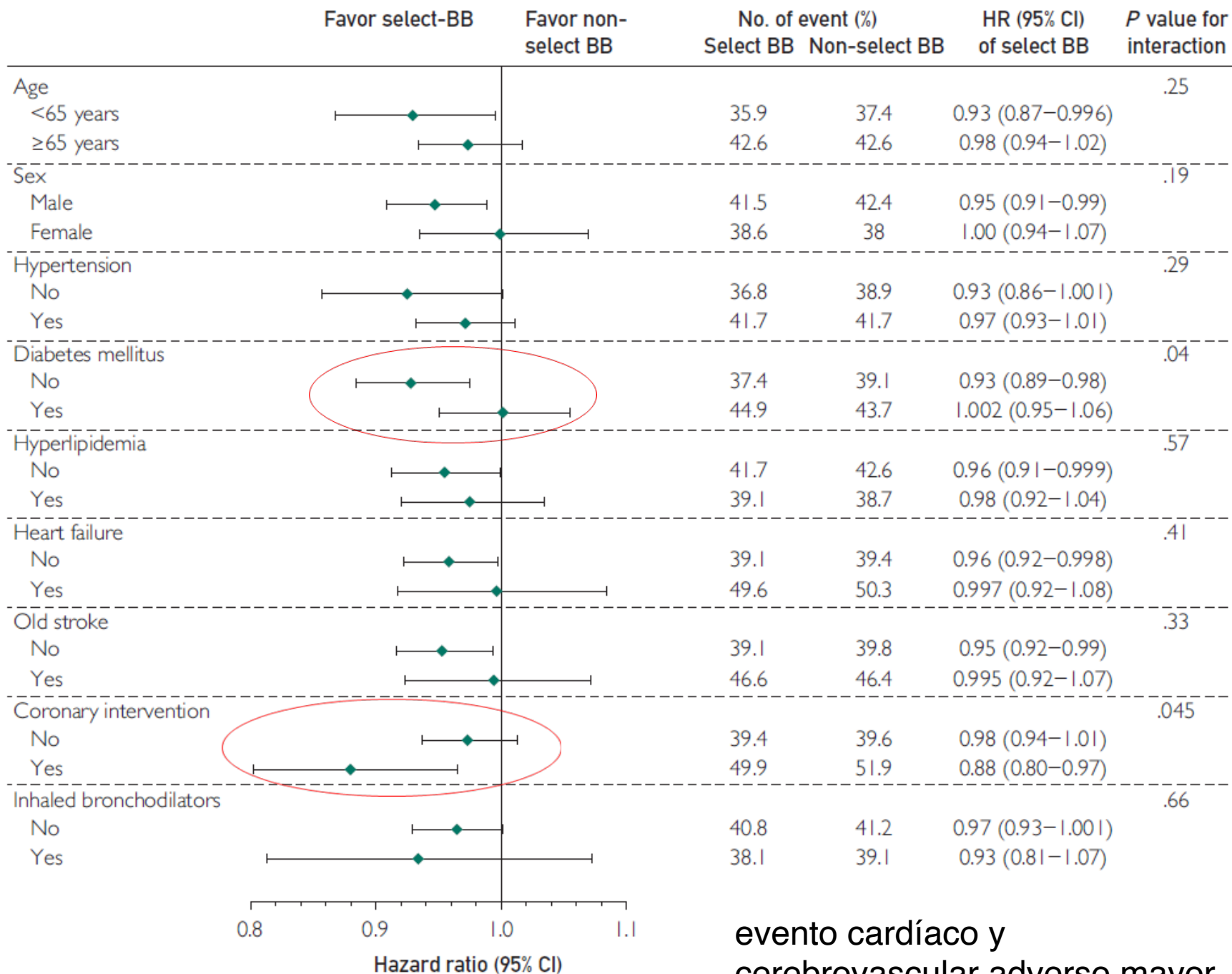
C

evento pulmonar adverso mayor

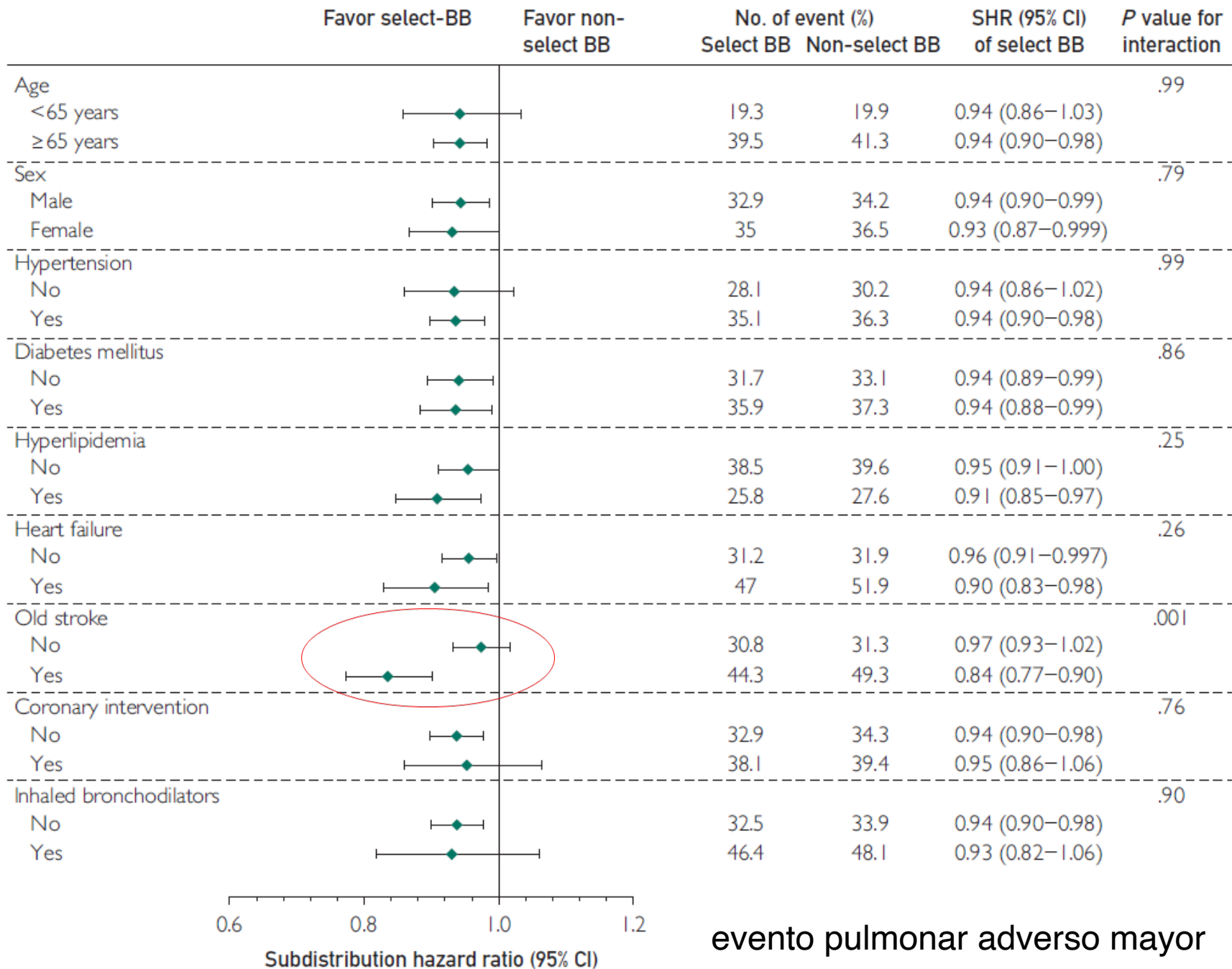


D





evento cardíaco y
cerebrovascular adverso mayor



evento pulmonar adverso mayor

Conclusiones

- Los pacientes EPOC con IAM a los que se les prescribió un β -bloqueador cardioselectivo pueden tener una incidencia más baja de mortalidad por todas las causas, MACCE, hospitalización por insuficiencia cardíaca y MAPE que aquellos a los que se les recetó un β -bloqueador no selectivo

Discusión

- Los bloqueadores β cardiosselectivos pueden ser más capaces de aliviar el desarrollo de arritmia, en particular fibrilación auricular, que los bloqueadores β no selectivos
- Diferencia en la tolerancia entre los bloqueadores β cardiosselectivos y no selectivos.
- Los bloqueadores β cardiosselectivos tienen menos probabilidades que los bloqueadores β no selectivos de inducir broncoespasmo en pacientes con EPOC

■ Pros

- N elevada
- Periodo estudio amplio (13 años)
- Grupos balanceados

■ Contras

- Realizado solo en Taiwam
- estudios de cohortes retrospectivo por base de datos
- Los datos sobre la historia personal y los resultados de exámenes y laboratorios no están disponibles => faltan datos sobre el consumo de tabaco o exámenes como la función cardíaca, el estado de las arterias coronarias y los resultados de la espirometría
- Imprecisión de diagnósticos basados en los códigos CIE-9-MC



Santa María de la O. Wamba (Valladolid)
S. X. Prerrománico Mozárabe

