

JORGE THIERER

Cirugía bariátrica y pronóstico: un metaanálisis

Syn NL, Cummings DE, Wang LZ, Lin DJ, Zhao JJ, Loh M, et al. Association of metabolic-bariatric surgery with long-term survival in adults with and without diabetes: a one-stage meta-analysis of matched cohort and prospective controlled studies with 174 772 participants. *Lancet*. 2021;397(10287):1830-41.

La incidencia y la prevalencia de obesidad han crecido sostenidamente en todo el mundo en las últimas décadas. Parte esencial del síndrome metabólico, la obesidad está asociada a diversas patologías, entre ellas la hipertensión arterial, la diabetes, la apnea obstructiva del sueño, la enfermedad coronaria y el cáncer. En el año 2019, 5 millones de muertes en el mundo fueron atribuidas a la obesidad. Entre las armas terapéuticas de que se dispone se cuentan las diversas dietas, la terapia conductual, agentes farmacológicos y en los casos más extremos la cirugía bariátrica. Se ha demostrado con esta última la mejoría e incluso la remisión de patologías asociadas, como la diabetes tipo 2, la apnea del sueño y la dislipidemia. Pero el efecto de la cirugía bariátrica sobre la evolución a largo plazo y específicamente sobre puntos finales más duros, entre ellos la mortalidad alejada, no está tan claramente definido. Ello se atribuye entre otros factores al hecho de que la mayor parte de los pacientes incluidos en estudios aleatorizados se encuentran en la edad media de la vida (y es esperable por ello baja tasa de eventos), y a un seguimiento muchas veces insuficiente para demostrar diferencias con el tratamiento convencional.

Conocemos ahora un metaanálisis que incluyó estudios aleatorizados y observacionales de cohorte en los que se comparó la cirugía bariátrica con otras alternativas de tratamiento en pacientes obesos. Se seleccionaron los estudios de alta calidad metodológica y se excluyó a aquellos que hubieran incluido específicamente a pacientes obesos con alguna patología en particular, excepto la diabetes tipo 2. Se obtuvo también información de la llamada "literatura gris". Tras una ardua revisión fueron seleccionados 17 artículos, de los cuales 16 correspondieron a estudios observacionales con cohortes de pacientes sometidas o no a cirugía bariátrica y apareadas por diferentes procedimientos, y uno a un estudio aleatorizado. Fueron empleados procedimientos estadísticos complejos y algoritmos específicos; las curvas de supervivencia libre de eventos de los diferentes estudios fueron procesadas digitalmente para definir la incidencia de los mismos en las sucesivas etapas del seguimiento; se consideró la población expuesta en cada etapa, en cada rama, y pudo reconstruirse la información al nivel de datos individuales.

Dicha información fue finalmente meta analizada, llevando a cabo un ajuste por características basales, para obtener medidas sumarias de efecto.

Fueron considerados en total 174 772 pacientes obesos, de los cuales 65 785 (37,6%) fueron tratados con cirugía y el resto en forma tradicional. La mediana de seguimiento fue de 69,4 meses. Durante el mismo la incidencia anual de mortalidad de todas las causas fue de 3,6‰ en la rama quirúrgica y 8,9‰ en la rama de tratamiento convencional (HR ajustado 0,50; IC 95% 0,48-0,53; $p < 0,0001$). El número necesario a tratar (NNT) para prevenir una muerte fue 24,4 en 10 años, y 10,8 en 20. El metaanálisis estimó una ganancia mediana en la expectativa de vida con la cirugía de 6,1 años. Una diferencia significativa se verificó entre los pacientes con y sin diabetes. En los primeros, el HR ajustado fue 0,41 (IC 95% 0,37-0,45) y el NNT fue 8,4 a 10 años y 5,3 a 20, con una mediana en la expectativa de vida 9,3 años mayor en los pacientes con cirugía; en aquellos sin diabetes el HR ajustado fue 0,70 (IC 95% 0,59-0,84), con un NNT de 29,8 a 10 años y 19 a 20, y una mediana en la expectativa de vida 5,1 años mayor en los pacientes quirúrgicos. No hubo diferencias en la mortalidad ajustada entre las diferentes modalidades de cirugía (*by pass* gástrico con procedimiento de Roux en Y, banda gástrica, gastrectomía en manga). Considerando una población mundial de 184 millones de pacientes con obesidad grave, de los cuales un 30% tienen diabetes, y que solo el 1% de ellos es sometido a cirugía bariátrica, se calculó que aumentar esa cifra a 2,5% entre los pacientes con diabetes y a 1,5% entre los no diabéticos se traduciría en más de 19 millones de años de vida ganados.

El vínculo entre la presencia de obesidad y el mal pronóstico cardiovascular y global ha sido consistentemente demostrado en gran cantidad de estudios observacionales de cohorte. Entre el 39% y el 49% de la población mundial presenta sobrepeso (índice de masa corporal, IMC, ≥ 25 y < 30 kg/m²) u obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²). Se estima específicamente que hay en el mundo más de 600 millones de adultos obesos. Poco más del 40% de las muertes debidas al alto IMC en personas obesas son atribuibles a enfermedad cardiovascular. Ello se explica a partir de la fuerte asociación de la obesidad con la hipertensión, la diabetes y el desarrollo más precoz de la enfermedad aterosclerótica, fenómeno en el que la dislipidemia y la activación inflamatoria (el tejido adiposo es fuente de citoquinas proinflamatorias) están fuertemente implicados. Más allá de estas conexiones, queda un riesgo residual sustancial atribuible a la obesidad en los análisis multivariados, que obliga a pensar en otros mecanismos aún no desentrañados.

El diagnóstico de obesidad descansa generalmente en la medición del IMC, pero el mismo no es un adecuado estimador de la presencia de exceso de adiposidad visceral o intraabdominal, aquella que ha demostrado tener actividad proinflamatoria y aterogénica, frente a la adiposidad subcutánea. Por ello, medidas adicionales como la determinación del perímetro de cintura y el índice cintura cadera permiten refinar la clasificación y la predicción de eventos. Pese a lo dicho, el criterio de ingreso a los estudios de intervención y a muchos observacionales sigue siendo fundamentalmente el IMC por la facilidad de la determinación.

El descenso de peso genera sin duda mejoría metabólica, con atenuación de la resistencia a la insulina y la inflamación. No se ha demostrado consistentemente que la reducción de peso con dieta, ejercicio o el tratamiento farmacológico usual genere una reducción significativa de eventos coronarios y menos aún mortalidad en pacientes obesos. Pero el advenimiento de los agonistas GLP 1 parece señalar una nueva etapa en este sentido. Se ha demostrado con estos agentes reducción significativa del peso y de la adiposidad visceral y mejoría de parámetros bioquímicos en pacientes con diabetes y obesidad. Conocemos ya el efecto favorable sobre la mortalidad cardiovascular y de todas las causas de los agonistas GLP 1 en pacientes con diabetes, obesos y no obesos. No contamos aún con resultados de estudios aleatorizados en pacientes obesos y sin diabetes que demuestren mejoría pronóstica con los agonistas GLP 1. Respecto de la cirugía bariátrica, se la suele indicar en pacientes con IMC ≥ 40 kg/m², o entre 35 y < 40 kg/m² con problemas médicos graves vinculados a la obesidad. Incluso se la ha planteado con un IMC entre 30 y < 35 kg/m² y diabetes de difícil manejo. Conocíamos hasta aquí la evidencia observacional acerca de la reducción de eventos mayores en el estudio sueco SOS, con asignación no aleatoria del tratamiento. En dicho estudio (poco más de 4000 pacientes entre las ramas cirugía y tratamiento usual) el tratamiento quirúrgico se asoció a una expectativa de vida 3 años mayor. El metaanálisis que comentamos ahora tiene como méritos indudables los exigentes criterios de calidad para incorporar estudios, la gran cantidad de pacientes incluidos, un seguimiento medio de casi 6 años, el hecho de presentar como punto final mortalidad de todas las causas y la metodología empleada para llegar al nivel de dato individual, una tarea engorrosa pero que aumenta la confiabilidad de las estimaciones. El efecto de la cirugía bariátrica aparece potente, sobre todo en el contexto de los pacientes con diabetes, pero también en aquellos sin esta patología. Incluso la ganancia en la expectativa de vida duplica a la del estudio SOS, por razones diversas, entre ellas una distribución desigual de las condiciones basales que pueden haber sesgado la evolución a favor de la rama control en dicho estudio, con disminución de la ventaja que ofrece la cirugía. Los puntos débiles del presente análisis son que el tratamiento control no está estandarizado (lógico por tratarse de estudios observacionales de los últimos 14 años); que no se aclara

en qué proporción forman parte del grupo control los diferentes agentes farmacológicos; y, desde ya, que en su inmensa mayoría se trata de estudios en los que los grupos se generaron por técnicas de apareamiento ya ocurrida la intervención, y solo en el estudio SOS las ramas de tratamiento fueron definidas prospectivamente, pero en ninguno la asignación fue aleatoria. Por ello no es posible excluir la confusión residual y el sesgo por indicación; características no tenidas en cuenta pueden haber influido en los resultados. En conclusión, con la evidencia hasta acá disponible, la cirugía bariátrica parece ofrecer ventajas respecto del tratamiento convencional en pacientes con los criterios usuales considerados para pensar en dicho procedimiento como una opción, sobre todo en presencia de diabetes. Sigue faltando la evidencia de estudios aleatorizados, y los resultados de estudios con nuevos tratamientos farmacológicos que puedan también mejorar el pronóstico.

El exceso de grasa pericárdica predice mayor riesgo de insuficiencia cardíaca

Kenchaiah S, Ding J, Carr JJ, Allison MA, Budoff MJ, Tracy RP, et al. Pericardial Fat and the Risk of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2021;**77(21):2638-52.**

Con base en la asociación de la obesidad con mal pronóstico cardiovascular, se han llevado a cabo varios estudios observacionales centrados en la relación de las distintas localizaciones del tejido graso en el organismo con la ocurrencia de diferentes puntos finales: diabetes, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca. La grasa epicárdica, localizada entre el miocardio y el pericardio visceral, tiene por una parte propiedades cardioprotectoras, pero es por la otra fuente de citoquinas proinflamatorias e inductoras de fibrosis, y se la ha vinculado con el desarrollo de aterosclerosis coronaria. Es menos lo que se sabe sobre el efecto biológico de la grasa paracardíaca, ubicada por fuera del pericardio parietal, y foco también de actividad metabólica. Los responsables del estudio MESA presentan un estudio que analiza la asociación de la grasa pericárdica (combinación de la epicárdica y la paracardíaca) con la incidencia de insuficiencia cardíaca. Como recordaremos, MESA fue un estudio observacional de cohorte prospectiva, que incluyó entre 2000 y 2002 una población de 6814 participantes libres de enfermedad cardiovascular evidente al momento de la inclusión, de entre 45 y 84 años, el 53% mujeres, de procedencia étnica diversa (38% caucásicos, 28% afroamericanos, 22% hispanos y 12% chino americanos) y habitantes de 6 comunidades de los Estados Unidos de América. En esta publicación analizaron los datos de 6 785 participantes en quienes se realizó una tomografía computada cardíaca que permitió definir el volumen de grasa pericárdica (VGP) situado en torno a la porción proximal de las arterias coronarias mayores. Se definió la asociación del VGP con la incidencia de insuficiencia cardíaca, ajustando por edad, sexo, raza o etnia, consumo de cigarrillos, alcohol y actividad física en un modelo parcial, y ade-

más por diabetes, hipertensión arterial y dislipidemia en un modelo completo.

La media del VGP fue $80 \pm 42 \text{ cm}^3$, la mediana 71 cm^3 . Las mujeres tuvieron menor VGP que los hombres, con medias de 69 vs. 92 cm^3 . Durante un seguimiento mediano de 15,7 años el 5,7% de los participantes desarrolló insuficiencia cardíaca. El punto de corte óptimo para dicotomizar al VGP en normal o alto fue 70 cm^3 en las mujeres y 120 cm^3 en los hombres. Los participantes con alto VGP tuvieron mayor índice de masa corporal, perímetro de cintura, perímetro de cadera, índice cintura cadera, prevalencia de hipertensión arterial, dislipidemia y diabetes, y valores más elevados de biomarcadores de inflamación. Hubo una asociación lineal del VGP con la incidencia de insuficiencia cardíaca. Cada incremento de una desviación estándar (42 cm^3) del VGP implicó un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca, al ajustar solo por edad, del 34%, mayor en las mujeres (68%) que en los hombres (25%); en el modelo con ajuste completo el incremento del riesgo fue 22% en general, 44% en las mujeres y 13% en los hombres, en todos los casos estadísticamente significativo. Al considerar al VGP en forma dicotómica (alto vs normal) en el modelo con ajuste completo, el HR (IC 95%) para el desarrollo de insuficiencia cardíaca fue 1,77 (1,42-2,20) en general; 2,06 (1,48-2,87) en las mujeres y 1,53 (1,13-2,07) en los hombres.

El valor pronóstico independiente se mantuvo al ajustar por los diferentes índices antropométricos vinculados con obesidad; en un subgrupo de personas en el que se realizó tomografía computada abdominal se verificó pobre correlación del VGP con la grasa abdominal subcutánea ($r = 0,18$) pero moderada con la visceral ($r = 0,65$). La asociación del VGP con la incidencia de insuficiencia cardíaca se mantuvo al considerar en el modelo la grasa abdominal; y de igual modo se sostuvo al incluir valores de NT pro-BNP, interleuquina 6 y proteína C reactiva. En cuanto al tipo de insuficiencia cardíaca incidente, el VGP elevado fue un buen predictor en análisis multivariado de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HR 2,32; IC 95% 1,66-3,23) y de rango medio (HR 2,05; IC 95% 1,02-4,11), pero no con fracción de eyección reducida (HR 1,20; IC 95% 0,84-1,73).

En condiciones normales el tejido adiposo epicárdico obra como grasa parda: nutre a los tejidos adyacentes, genera combustión de ácidos grasos y promueve la síntesis de adiponectina, que a su vez ejerce un efecto antiinflamatorio y anti hipertrófico. En condiciones de incremento de la actividad inflamatoria sistémica (obesidad, diabetes) se produce un aumento de la GP, que vira su perfil metabólico hacia la lipólisis, y la producción de citoquinas proinflamatorias y leptina, con inflamación, fibrosis intersticial y rarefacción microvascular en el miocardio subyacente. Este aumento de la GP se vincula en diversos estudios observacionales con una incidencia aumentada de eventos coronarios, tras ajustar por edad, sexo e IMC. Es marcada la aso-

ciación de la GP con los distintos factores de riesgo vascular y la obesidad visceral. Incluso se ha señalado su relación con la mortalidad de todas las causas al considerar en un modelo predictivo la edad, el sexo, el estilo de vida, lípidos, glucemia y citoquinas circulantes. Más allá de estas asociaciones, es significativo que algunos estudios anatómicos patológicos en humanos o animales de laboratorio hayan evidenciado en la arteria descendente anterior el desarrollo de aterosclerosis en los segmentos epicárdicos, pero no en los intramiocárdicos, lo cual sugiere un efecto paracrino de las citoquinas que la GP (en contacto con los primeros, pero no con los últimos) genera. Se entiende entonces que la GP (fundamentalmente su componente epicárdico) actúa como transductor local de fenómenos de inflamación sistémica, que promueve la lipogénesis en el epicardio y la producción subsiguiente de citoquinas con la instalación de un círculo vicioso donde a más inflamación sistémica sigue más adipogénesis local, y viceversa.

Los mecanismos citados explican entonces que no sea casual la relación de un VGP elevado con la duplicación del riesgo de insuficiencia cardíaca que señala el artículo que comentamos, y mucho menos que el riesgo se concentre en el desarrollo de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada o límite, formas en cuya génesis la inflamación, la resistencia a la insulina y la disfunción endotelial juegan un papel primordial. Ni lo es tampoco que la pérdida de peso en los obesos, o drogas que reducen la progresión a, o la hospitalización por insuficiencia cardíaca en los pacientes con diabetes (las gliflozinas o la metformina), o en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (las estatinas o los antagonistas de los receptores mineralocorticoides), generen reducción de la GP; mientras que la insulina o las gliptinas, que la incrementan, muestran efecto neutro o incremento de la hospitalización por dicha causa.

¿Hay lugar para el reemplazo valvular en la estenosis aórtica moderada e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida?

Jean G, Van Mieghem NM, Gegenava T, van Gils L, Bernard J, Geleijnse ML, et al. Moderate Aortic Stenosis in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(22):2796-803.

En aproximadamente el 10% de los casos de estenosis aórtica (EAo) se da simultáneamente la presencia de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFER). Cuando la EAo es grave la decisión de reemplazo es habitual; cuando, en cambio, se trata de una EAo moderada, surgen las contradicciones. Algunos reportes señalan peor pronóstico alejado para la ICFER en presencia de EAo moderada; otros no adjudican a la valvulopatía en este contexto influencia decisiva en la evolución. La discrepancia, lógicamente, se extiende al tratamiento propuesto, desde el seguimiento estrecho con el reemplazo valvular diferido hasta que la EAo se torne grave, hasta una intervención más precoz.

Al cuerpo de información disponible viene a sumarse ahora un estudio observacional de 3 centros, en Canadá y Holanda.

Fueron seleccionados en forma retrospectiva 262 pacientes con IC, FE ventricular izquierda (FEVI) <50%, y EAo moderada, definida por un área valvular aórtica >1 y <1,5 cm² y velocidad pico transvalvular >2 y <4 m/seg. Se incluyó igual cantidad de pacientes con IC, sin EAo, apareados con los anteriores por sexo, edad, clase funcional, FEVI y filtrado glomerular. El punto final primario del estudio fue la mortalidad por todas las causas luego del diagnóstico. Fue punto final secundario un compuesto de muerte y hospitalización por IC. Se definió un seguimiento de al menos 1 año. La edad media de los pacientes fue 74 años, el 77% eran hombres, el 71% hipertensos y el 37% diabéticos. En los pacientes con EAo, la media de área valvular fue 1,24 cm², y la media de gradiente transvalvular 2,55 m/seg. La FEVI, pese al apareamiento, fue algo mayor en el grupo con EAo (medias de 38,5 vs 36,6%, p = 0,01).

En un seguimiento medio de 2,9 ± 2,2 años y tras ajustar por edad, sexo, índice de masa corporal, factores de riesgo coronario, infarto de miocardio previo, clase funcional y FEVI, la presencia de EAo moderada fue el más fuerte predictor de mortalidad, con HR 2,98; IC 95% 2,08-4,31; p <0,0001. De igual modo, fue el más fuerte predictor del punto final combinado, con HR 2,34; IC 95% 1,72-3,21; p <0,0001. En un análisis restringido a los 44 pacientes con EAo que fueron sometidos a reemplazo valvular, y los correspondientes pacientes apareados, la EAo siguió siendo predictor independiente de muerte (HR 2,91; IC 95% 2,05-4,16; p = 0,01). Al considerar a los 262 pacientes con EAo, el reemplazo valvular apareció asociado a mejor supervivencia (HR 0,59; IC 95% 0,35-0,98). Ello se asoció específicamente al implante percutáneo (TAVI), (HR 0,43; IC 95% 0,18-1; p = 0,05), pero no a la cirugía de reemplazo.

Entre los pacientes con ICFER, la EAo puede presentar diferentes perfiles. Cuando se trata de una EAo grave (gradiente medio transvalvular ≥40 mm Hg) las guías de práctica indican el reemplazo valvular, sin que la FEVI tenga un límite inferior que contraindique el tratamiento. En los pacientes con gradiente medio <40 mm Hg (bajo flujo-bajo gradiente) el estímulo con dobutamina puede ofrecer distintos resultados. Si el gradiente medio aumenta por encima de 40 mm Hg, y persiste un área valvular ≤1 cm², se mantiene la indicación de reemplazo. Si el gradiente medio no aumenta por encima de 40 mm Hg, pero el área valvular sigue siendo ≤1 cm², se sugiere recurrir a otro método de imágenes, por ejemplo, una tomografía computada con determinación del score de calcio, para definir si se está en presencia de una EAo grave (en cuyo caso se sugiere indicar el reemplazo) o de una pseudo EAo. Cuando el gradiente no aumenta, pero el área valvular supera el cm², se entiende estar en presencia de una EAo pseudo grave, en realidad una EAo moderada. En este caso,

hasta el momento, predomina la indicación de seguir con tratamiento médico para ICFER.

El problema radica en que muchas veces la presencia de EAo, aunque sea moderada, implica sobrecarga hemodinámica para un ventrículo dañado, con aumento del estrés parietal y del consumo miocárdico de O₂, aumento de las presiones de lleno, disminución del gradiente de perfusión coronario, sobre todo en pacientes con coronariopatía concomitante, y disfunción diastólica y sistólica. Pero si en una EAo grave se puede adjudicar la disfunción ventricular al incremento significativo de la poscarga, y entendemos claramente que la enfermedad valvular empeora el pronóstico por sí misma, en el caso de una EAo moderada ello es más difícil. ¿Cuánto de la disfunción ventricular se debe a la enfermedad valvular como concausa, y cuánto a otros fenómenos subyacentes, la enfermedad coronaria en primer lugar? Y esta no es una pregunta ociosa, porque, habida cuenta del mayor riesgo de un reemplazo valvular en presencia de ICFER, debíamos estar seguros de que el cuadro clínico mejorará y la espiral descendente de la función ventricular al menos se interrumpirá si se lleva a cabo la intervención.

Bien, en el estudio que presentamos, la EAo moderada entrañó un factor independiente de mal pronóstico, aún cuando los pacientes con valvulopatía tuvieron una FEVI 2 puntos mayor. En estudios observacionales previos la información al respecto fue discordante, y la EAo moderada pesó algunas veces en la evolución y otras veces no. Debemos recordar que en presencia de disfunción ventricular la progresión de la EAo hacia formas más graves es más veloz, por lo que diferentes tiempos de seguimiento pueden haber influido en los resultados, así como diferentes patrones de covariables. Si las consideraciones de índole fisiopatológica y parte de los estudios observacionales respaldan este criterio, el reemplazo valvular debiera estar indicado. Es aquí donde tropezamos con la falta de evidencia firme, ya que no hay hasta el momento resultados publicados de ensayos clínicos que prospectivamente hayan planteado la comparación entre el reemplazo valvular y el tratamiento médico completo. Los resultados del análisis que nos ocupa sugieren que con TAVI en este grupo de pacientes habría ventaja respecto del tratamiento médico. Este beneficio no se observaría con la cirugía. Pese a que la comparación se haya llevado a cabo en pacientes apareados por condiciones basales, no debe obviarse la naturaleza no aleatorizada de la intervención. En este sentido, el estudio TAVR UNLOAD, actualmente en desarrollo, puede acercar una respuesta metodológicamente menos reprochable. Incluye 600 pacientes, con EAo moderada, FEVI entre 20% y 50%, en CF ≥2, con NT-proBNP >1500 pg./mL. Se los asignará, bajo tratamiento médico óptimo en todos los casos, a recibir TAVI o no. El punto final es un compuesto de muerte de todas las causas, accidente cerebrovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca o patología valvular y cambios en la calidad de vida, considerados jerárquicamente. No sabemos si implicará una respues-

ta definitiva (habrá que ver el efecto de la intervención, y el patrón de tratamiento médico instituido, en estos tiempos en que tanto ha variado lo que se entiende por tratamiento óptimo de la ICFER), pero sin duda representará un avance en este tópico en el que la terapéutica sigue siendo aún controversial.

Triglicéridos, hemoglobina glicosilada y su asociación con la aterosclerosis: datos reveladores de un estudio español

Raposeiras-Roubin S, Rossello X, Oliva B, Fernandez-Friera L, Mendiguren JM, Andres V, et al. Triglycerides and Residual Atherosclerotic Risk. **J Am Coll Cardiol.** 2021;77(24):3031-41.

Rossello X, Raposeiras-Roubin S, Oliva B, Sanchez-Cabo F, Garcia-Ruiz JM, Caimari F, et al. Glycated Hemoglobin and Subclinical Atherosclerosis in People Without Diabetes. **J Am Coll Cardiol.** 2021;77(22):2777-91.

El estudio español PESA, como recordaremos, con un diseño observacional prospectivo de cohorte, en 4184 personas entre 40 y 54 años, libres de enfermedad cardiovascular manifiesta, evaluó mediante imágenes la presencia de enfermedad aterosclerótica en diferentes territorios arteriales, su progresión y repercusión clínica. Fueron excluidos pacientes con obesidad mórbida, disfunción renal (filtrado glomerular <60 mL/min/1,73m²), con cáncer activo u otra condición que redujera la expectativa de vida. Se definió el riesgo de eventos cardiovasculares mayores con el puntaje SCORE, y fueron incluidas personas con riesgo a 10 años bajo ($<1\%$) o moderado ($1- <5\%$). Se evaluaron al ingreso variables clínicas, antropométricas y de laboratorio. Se realizó en todos los participantes estudio de ultrasonido vascular en 7 territorios: las arterias carótidas, ilíacas y femorales en forma bilateral, y en la aorta infrarrenal. Se definió la presencia de aterosclerosis por el hallazgo de placas (protrusiones focales con grosor >5 mm, o $>50\%$ de la íntima media circundante, o un espesor difuso de la íntima media $>1,5$ mm). Se determinó en todos los participantes el *score* de calcio coronario, y en un subgrupo se realizó tomografía con emisión de positrones con ¹⁸F- fluor-desoxiglucosa (¹⁸F-FDG) para determinar la presencia de enfermedad vascular, considerando los 7 territorios citados, más la aorta ascendente, cayado y descendente. Los investigadores del estudio acaban de publicar dos análisis que vinculan factores metabólicos con la aterosclerosis subclínica.

El más importante factor lipídico vinculado al desarrollo de enfermedad aterosclerótica es, sin duda, el colesterol LDL. Se ha señalado el papel de otros lípidos en este sentido, sobre todo en pacientes con colesterol LDL no elevado, entre ellos los triglicéridos (TG). Las guías de tratamiento recomiendan utilizar estatinas en pacientes con TG >200 mg/dL, cuando el riesgo cardiovascular es alto. Nueva evidencia sobre la relación de los TG con la aterosclerosis en pacientes

sin indicación de estatinas de acuerdo con las guías proviene del estudio PESA.

En este subestudio el análisis se centró en los TG, divididos en tres categorías: elevados (≥ 150 mg/dL), valor normal alto (100-149 mg/dL) o normal bajo (<100 mg/dL). El valor de colesterol LDL fue categorizado de acuerdo con las guías europeas como normal o alto, de acuerdo con el riesgo cardiovascular basal, con valores de corte de 116 mg/dL en personas de riesgo bajo, y 100 mg/dL en aquellas con riesgo moderado.

Fueron incluidos en este análisis 3754 participantes, con edad media de 45,5 años, el 61,2% hombres. El 84,9% tenía riesgo de eventos mayores a 10 años bajo. El valor medio de colesterol LDL fue 133 ± 29 mg/dL; poco más del 27% de los participantes tenía valores normales. El valor medio de TG fue de 92 ± 52 mg/dL; el 10,5% tenía valores elevados, el 20,8% valores normales altos y el 68,7% restante valores normales bajos. Comparados con aquellos con valores normales bajos, los participantes con valores elevados eran de mayor edad, peor perfil de factores de riesgo y mayor riesgo de eventos.

Se detectó aterosclerosis subclínica en el 52,5% de los participantes con valores de TG normales bajos; en el 68,8% de aquellos con valores normales altos y el 73% de aquellos con valores elevados. Tras ajustar por la edad, el sexo, los factores de riesgo vascular tradicionales, la hemoglobina glicosilada (HbA1c), los valores de colesterol LDL y HDL, el índice de masa corporal, los antecedentes familiares, el consumo de alcohol, actividad física y dieta, los valores altos de TG en comparación con los normales bajos se asociaron independientemente a la presencia de aterosclerosis no coronaria subclínica (OR 1,38; IC 95% 1,05-1,68; $p = 0,008$). El número de territorios comprometidos aumentó con el valor de TG: tuvieron al menos 3 territorios comprometidos el 13,9% de los participantes con valor normal bajo, el 23,2% con valor normal alto y el 31,8% con valores elevados. La asociación de TG elevados, respecto de valores normales bajos, con la presencia de aterosclerosis fue independiente de la categoría de colesterol LDL: OR de 1,42; IC 95% 1,11-1,80 con valores de colesterol LDL alto; y de 1,85; IC 95% 1,08-3,18 con valores normales. Al considerar a los TG como variable continua, y en el análisis multivariado, se verificó un aumento significativo de probabilidad de aterosclerosis del 3% por cada incremento de 10 mg/dL; un 4% entre aquellos con colesterol LDL normal ($p = 0,041$) y 2% en los participantes con colesterol LDL elevado ($p = 0,052$).

No hubo asociación de los valores de TG con el *score* de calcio, pero sí una correlación débil con la proteína C reactiva ultrasensible ($r = 0,29$). La captación de ¹⁸F-FDG fue mayor cuanto mayor el valor de TG: el OR ajustado para valores elevados respecto de valores normales bajos fue 2,09; IC 95% 1,09-3,40.

Otro análisis trascendente es el que establece la asociación de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado con la aterosclerosis. Tradicionalmente los

puntajes de riesgo hacen hincapié en la presencia de diabetes; si bien es sabido que la prediabetes acarrea riesgo incrementado de eventos, esta condición no es considerada en las ecuaciones empleadas, y la HbA1c, una estimación precisa de las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, no es tomada en cuenta en la valoración de dicho riesgo en personas que no padecen diabetes (HbA1c \leq 6,4%). Mediante el empleo de la misma metodología citada en el análisis de los TG, los responsables del estudio PESA remarcan la asociación de los valores de HbA1c con la aterosclerosis subclínica.

En este análisis consideraron 3973 participantes sin diabetes, con edad media de 45,7 años, el 62,3% hombres. Se consideraron 8 categorías de HbA1c: \leq 4,8% (la de referencia); 4,9-5%; 5,1-5,2%; 5,3-5,4%; 5,5-5,6%; 5,7-5,8%; 5,9-6%; 6,1-6,4%. La HbA1c media fue $5,4 \pm 0,3\%$. En un análisis con mayor sentido clínico, fueron tomadas en cuenta 3 categorías: valores \leq 5,2%; 5,3-5,6%; y 5,7-6,4% (prediabetes). Los pacientes con prediabetes (el 22,6% del total) presentaron mayores prevalencia de los otros factores de riesgo, índice de masa corporal y riesgo de eventos cardiovasculares de acuerdo con el puntaje SCORE.

Al considerar las 8 categorías de HbA1c citadas, se hizo evidente una prevalencia progresivamente creciente de aterosclerosis subclínica, desde 46,1% en la categoría de referencia, hasta 82% en aquellos con HbA1c 6,1-6,4%. Ello se confirmó en cada territorio vascular considerado por separado. En un análisis multivariado que tomó en cuenta edad, sexo, factores de riesgo, índice de masa corporal y antecedentes familiares, se patentizó una asociación progresivamente creciente de las categorías de HbA1c con el número de placas, de territorios comprometidos y el score de calcio, llegando a OR entre 2 y 2,5 para la categoría 6,1-6,4% respecto de la categoría de referencia. Pero no solo se demostró asociación significativa en el rango de la prediabetes, sino que incluso los valores 5,5-5,6% (21,2% del total) tuvieron asociación significativa en análisis multivariado con la aterosclerosis subclínica, con OR 1,36; IC 95% 1,03-1,80. Al considerar el puntaje SCORE, se evidenció que los participantes con riesgo moderado de eventos tenían mayor extensión de enfermedad aterosclerótica que aquellos con riesgo bajo. El agregado de la HbA1c al puntaje SCORE permitió aumentar el área ROC en la predicción de la extensión de aterosclerosis, pasando de 0,73 a 0,75 ($p < 0,001$). Pero la asociación entre los valores crecientes de HbA1c y la aterosclerosis subclínica se dio en los participantes con riesgo bajo (el 84%, $p < 0,001$) y no en los de riesgo moderado ($p = 0,33$). Por ello el valor aditivo de la HbA1c se constató en el estrato de riesgo bajo. Para 4 de los componentes del SCORE (edad, sexo, tabaquismo, tensión arterial) se evidenció un riesgo mayor de aterosclerosis con valores progresivamente crecientes de HbA1c. En el caso del colesterol, ocurrió lo mismo en aquellos con valores ≥ 200 mg/dL; en cambio, con valores menores, el riesgo solo aumentó en el rango de la prediabetes.

Si bien el colesterol LDL es el factor lipídico que por excelencia está implicado en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica, la constatación de que, pese al adecuado control de sus valores persiste un riesgo residual significativo lleva a enfocarnos en otros lípidos involucrados. En este sentido, los TG fueron puestos en la mira de numerosos estudios. Se ha señalado que no son en sí mismos agentes aterogénicos, sino que actúan como biomarcadores de lipoproteínas ricas en ellos, y que son estas últimas las que efectivamente ejercen el efecto perjudicial. Las lipoproteínas citadas se unen a apolipoproteína B y contienen colesterol, que entregan a los macrófagos en los ateromas. Son además agentes proinflamatorios, y ello contribuye a promover el desarrollo de aterosclerosis. La acción de la lipoproteína lipasa es esencial para hidrolizar estas partículas y disminuir el riesgo vascular.

Se ha demostrado un exceso de mortalidad cardiovascular y de todas las causas por cada 88 mg/dL que se incrementan los TG plasmáticos, de entre el 12% y el 13%; y ello coincide con una reducción del mismo orden en un metaanálisis que considera en forma global diversos agentes (niacina, fibratos, ácidos omega 3), fundamentalmente en presencia de colesterol HDL bajo. La falta de evidencia clara de reducción de eventos con cada uno de estos agentes en particular, y la demostración del efecto favorable de los cambios en estilo de vida y de las estatinas para reducir los niveles de TG llevó a que el tratamiento específico no parezca ser un objetivo primario, sino acompañante del tratamiento primordial con estatinas. Las guías de práctica solo sugieren reducir sus valores cuando hay riesgo de pancreatitis, o en pacientes con valores no tan elevados pero con alto riesgo de eventos. En este caso el agente de elección parece ser el icosapent etil, a partir de los resultados del estudio REDUCE IT, en el que en pacientes con valores > 135 mg/dL, con enfermedad cardiovascular establecida o diabetes y otros factores de riesgo, con colesterol LDL < 100 mg/dL, el empleo de esta droga se asoció a una reducción significativa de la muerte cardiovascular y de eventos vasculares mayores. De hecho, en el estudio STRENGTH una combinación de ácidos omega 3 no logró el mismo efecto, lo que obliga a un análisis más preciso de mecanismos de acción, y perfil de la población involucrada en ambos estudios, y vuelve a poner en discusión el efecto del tratamiento específico de la hipertrigliceridemia, y cuánto del mismo va más allá de la reducción de los valores en sí.

El análisis del grupo PESA nos hace subir la vara. Los participantes, en edad media de la vida, no tienen enfermedad cardiovascular establecida; el 85% tiene riesgo de eventos a 10 años bajo. Los TG son ≥ 150 mg/dL solo en el 10% de los casos. Están en su inmensa mayoría fuera de cualquier indicación de tratamiento. Pero, si atendemos cuidadosamente a las características basales, el perfil de riesgo cardiovascular aumenta con cada categoría de valores de TG: crecen progresivamente la prevalencia y los valores de los otros factores de riesgo. Lo interesante es que, tras ajustar por todos

ellos, los TG aparecen independientemente asociados a la extensión de enfermedad aterosclerótica, y hay correlación, aunque débil, con la presencia de inflamación. Más allá de la creación de categorías, los TG se vinculan con la aterosclerosis al ser considerados como variable continua. Los TG elevados se convierten entonces en un indicio de la presencia de aterosclerosis aún cuando la clínica no haga sospecharla. No deja de ser inquietante, de cualquier modo, que incluso en personas con TG bajos, la prevalencia de aterosclerosis supere el 50% de los casos.

El subestudio de HbA1c nos parece más novedoso. Claramente la diabetes es un factor de riesgo vascular, por mecanismos que se han repetido hasta el cansancio: la asociación con otros factores de riesgo, pero también el papel de la hiperglucemia como un potente inductor de inflamación, la resistencia a la insulina incrementada, con activación neurohormonal, la alteración del metabolismo lipídico, la disfunción endotelial y un estado protrombótico, son todas condiciones que explican ese mayor riesgo. La diabetes es considerada en todos los scores pronósticos de eventos cardiovasculares, y su presencia es indicación de tratamiento específico, pero también de estatinas. En este sentido llama la atención que la prediabetes, que ha demostrado consistentemente ser un predictor independiente de riesgo, no sea tenida en cuenta en los scores, y que no haya indicaciones tan precisas de tratamiento. Y, nuevamente, el análisis del grupo PESA descorre el velo de la relación entre la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono y la aterosclerosis. Se centra en pacientes sin diabetes, y al igual que con los TG se evidencia la presencia de un "gradiente dosis respuesta", que, más allá de la prediabetes (donde era esperable) señala exceso de riesgo con valores de HbA1c que entenderíamos normales. Y es en este caso llamativo que no haya la misma relación con la glucemia, lo cual abre la puerta a sospechar que la HbA1c está señalando tal vez la presencia de otro agente (¿los productos glicosilados terminales?) como responsable.

De manera entonces que, en personas sin enfermedad cardiovascular establecida, y con un riesgo de eventos bajo cuando se consideran los predictores tradicionales, hay la presencia de enfermedad aterosclerótica en elevada proporción, relacionada con dos factores a los que no se considera en general al definir riesgo, y con valores fuera de la indicación actual de tratamiento. La relación es continua, no categórica. Por tratarse de estudios de corte transversal (la exposición presunta y el evento son definidos simultáneamente) no se puede estrictamente establecer causalidad. ¿Son los TG y la HbA1c factores responsables, o señalan un mecanismo subyacente, la inflamación por ejemplo? El incremento de cada uno de ellos se ha señalado como un resultado de la activación inflamatoria, pero al mismo como un inductor de la misma. La respuesta no es sencilla. Otro interrogante. En presencia de enfermedad aterosclerótica subclínica ¿debiera indicarse tratamiento farmacológico para reducir los TG

y la HbA1c considerando umbrales más bajos que los actuales? Ello se inscribe en la misma línea, aunque aún con menos evidencia, que plantear valores de corte más bajos para el colesterol LDL o la tensión arterial. Hasta acá una conducta de este tipo se esgrime cuando el riesgo cardiovascular global es alto. Pero el 56,5% de las personas con puntaje SCORE bajo en el estudio de HbA1c tenía aterosclerosis subclínica, y fue en estas personas con puntaje bajo donde la HbA1c agregó más a la discriminación pronóstica. Y un último comentario: con los estudios de imágenes pasamos de una definición de "riesgo" de enfermedad basada en criterios clínicos o de valores de laboratorio, a una demostración certera de la "presencia" de enfermedad. ¿Cómo podríamos hablar de riesgo bajo si el estudio de imágenes nos devuelve la presencia de placas ateroscleróticas en más de un territorio? ¿Cambiará nuestra manera de aproximarnos a la enfermedad, y los criterios para instaurar tratamiento en la llamada "prevención primaria"? Y, ¿a qué llamaremos "prevención primaria"?

Asociación del consumo de sodio con la mortalidad: un estudio ecológico en 181 países

Messerli FH, Hofstetter L, Syrogiannouli L, Rexhaj E, Siontis GCM, Seiler C, et al. Sodium intake, life expectancy, and all-cause mortality. *Eur Heart J*. 2021;42(21):2103-12.

La relación entre el alto consumo de sodio y el desarrollo o empeoramiento de la hipertensión arterial es un concepto indiscutido, atestiguado por gran cantidad de estudios observacionales y metaanálisis. La recomendación de limitar la ingesta de sodio es común a todas las guías de práctica clínica, con diferentes valores de corte según la guía y que se trate de personas sanas, hipertensas o con otras patologías como la insuficiencia cardíaca, pero un consumo de hasta 2-2,4 g de sodio (equivalentes a 5-6 g de sal de mesa) suele ser el recomendado. Surge como corolario la suposición de que por tanto un mayor consumo de sodio debe estar asociado a peor evolución cardiovascular y podría incluso sospecharse mayor mortalidad. Un estudio de correlación o ecológico viene a desafiar este supuesto.

Consideró la relación entre consumo de sodio, expectativa de vida y mortalidad de todas las causas y específica por causa en 181 países. Los datos poblacionales, socioeconómicos, de producto bruto interno y expectativa de vida para cada país fueron obtenidos de fuentes de las Naciones Unidas y la Organización Mundial de la Salud. El consumo nacional de sodio per cápita estandarizado por edad se obtuvo de una publicación del año 2010, en el que el mismo se estimó a partir de análisis del sodio urinario en muestras de 24 horas. Se consideró para cada país la expectativa de vida sana al momento de nacer y a los 60 años, y la tasa de mortalidad estandarizada por edad. El concepto de expectativa de vida sana se refiere a los años de vida que se supone vivirá una persona en completo estado de salud, tomando en cuenta entonces los años perdidos

por discapacidad, con ajuste por edad, sexo y comorbilidades. Los datos de cada variable predictora fueron los correspondientes al año 2010, para que coincidieran con el año de determinación de consumo de sodio. Como la relación que se encontró entre consumo de sodio y expectativa de vida o mortalidad fue no lineal, se estableció un modelo de regresión por cuantil, en el que se exploró dicha relación para los percentiles 25, 50 y 75 de cada resultado por separado.

El consumo de sodio varió entre 1,48 g diarios per cápita en Kenia y 5,98 g en Kazajstán. La expectativa de vida sana al momento de nacer osciló entre 42,7 años en la República Centroafricana y 74,8 años en Singapur, y a los 60 años entre 9,8 años en Sierra Leona y 20,3 años en Japón. En un análisis no ajustado, el modelo que mejor describió la asociación del consumo de sodio con la expectativa de vida sana fue uno no lineal, que mostró un incremento de la misma, tanto al nacer como a los 60 años, hasta alcanzar un consumo de 4-5 g de sodio (equivalentes a 10-12,5 g de sal). Con valores mayores de consumo la relación se mantuvo estable, y solo decreció ligeramente con los valores más elevados. No hubo relación del consumo de sodio con la mortalidad por enfermedades no transmisibles, y sí una correlación negativa con la mortalidad de todas las causas (menor mortalidad con consumos mayores). Las asociaciones citadas se mantuvieron al ajustar por índice de masa corporal y Producto Bruto Interno. La asociación fue significativa para los percentiles 25, 50 y 75 en el caso de la expectativa de vida sana y la mortalidad de todas las causas; en cambio, en el caso de la expectativa sana a los 60 años, fue solo significativa en los países en el percentil 25 de dicha expectativa.

Un análisis ajustado de igual forma, centrado en los 46 países con mayor Producto Bruto Interno per cápita volvió a revelar una asociación positiva del consumo de sodio con la expectativa de vida sana al nacer ($R^2 = 0,53$) y negativa con la mortalidad de todas las causas ($R^2 = 0,50$); en cambio, no hubo relación con la expectativa de vida sana a los 60 años.

Como el mayor consumo de sodio se asocia sistemáticamente a cifras mayores de tensión arterial en una relación lineal, una asociación consistentemente demostrada, podría suponerse entonces también relación lineal con la mortalidad cardiovascular y global. La información disponible al respecto no es contundente. Algunos metaanálisis sugieren que un alto consumo de sodio en la dieta se asocia a mayor riesgo de presentar accidente cerebrovascular. En un estudio aleatorizado de pacientes con presión normal alta, el consumo de sodio mostró relación lineal con la mortalidad, con la mayor reducción lograda en aquellos con consumo <2,3 g diarios. En cambio, el estudio observacional PURE señaló, en más de 100000 participantes de 17 países, una curva en J al vincular la excreción urinaria de sodio (como expresión de consumo) con la evolución, con exceso de riesgo de mortalidad para valores ≥ 7 g o <3 g diarios. Y un análisis minucioso de toda la información disponible cuestiona la indicación de un

consumo tan bajo, al señalar que la mayor parte de la población mundial consume entre 2,3 y 4,6 g diarios de sodio, y eso no implica que su riesgo cardiovascular sea por ello alto. Por el contrario, cifras mayores y menores que esta referencia parecen asociarse con riesgo mayor de eventos cardiovasculares y mortalidad. Obran como modificadores de efecto la edad (la repercusión de un alto consumo es mayor en los ancianos), la hipertensión (en su presencia el alto consumo implica mayor riesgo) y la ingesta concomitante de potasio (mayor riesgo en presencia de dietas bajas en este mineral).

El estudio que comentamos es novedoso en cuanto al diseño para evaluar la relación entre el consumo de sodio y la mortalidad. Se trata de un estudio de correlación o ecológico. En este tipo de estudios las unidades de observación no son personas sanas o con patología, como en los estudios observacionales o aleatorizados hasta acá analizados, sino que se trata de conglomerados (países, provincias, ciudades). Para cada uno se plantea la asociación entre 2 variables continuas, una que se entiende como predictora y la otra como resultado, y se verifica si existe entonces una relación lineal al considerar en forma global la asociación entre ambas en todas las observaciones. En este caso particular se exploró la asociación entre consumo de sodio (inferido a partir de la excreción urinaria) y diversos estimadores de evolución: mortalidad y vida sana al nacer y a los 60 años. Son aspectos destacables el presentar datos de prácticamente la totalidad de los países, y el de considerar la expectativa de vida sana (una manera de ajustar por el riesgo de accidente cerebrovascular, que podría aumentar con el consumo de sodio). Y claramente este parámetro aumenta, y la mortalidad de todas las causas disminuye hasta alcanzar un consumo de 4-5 g, e incluso se puede señalar, analizando las curvas, un efecto positivo más ligero incluso por encima de dichas cifras.

Es cierto que un problema de este tipo de estudios es caer en la llamada falacia ecológica: suponer que lo que sucede a nivel global se reproduce a nivel individual en cada unidad de observación. Por ejemplo, los estudios ecológicos confirman que los países de mayor producto bruto interno tienen un IMC medio mayor. Podría pensarse entonces que en cada país se reproduce esta relación. Pero sucede lo contrario: las personas de mayores ingresos tienen un IMC medio menor. En el caso del estudio que nos ocupa, se aleja el temor de caer en dicha falacia: los datos de este estudio ecológico parecen en ir en consonancia, o al menos no contradecir, la evidencia de los estudios centrados en individuos. Se ha señalado repetidas veces que un consumo bajo en sodio genera activación del sistema renina angiotensina; se ha postulado también alteración en los niveles lipídicos y en la función renal, aunque no siempre corroborados. Es importante remarcar que, en el caso de los estudios de cohorte, se ha dicho que parte de la asociación entre consumo bajo de sodio y mal pronóstico podría deberse a causalidad reversa: las personas más enfermas consumen menos sodio y por ello su pronóstico es peor. En el caso de este estudio, la relación del consumo de

sodio con la mortalidad se dio en todos los países, desde aquellos con menos expectativa media de vida hasta los de mayor longevidad. Hubiéramos deseado conocer el ajuste por las cifras de consumo de potasio, o por la prevalencia de hipertensión y enfermedad cardiovascular en cada país. Y es claro también que la relación no es unívoca: no es el país con mayor consumo de sodio el de mayor expectativa de vida sana, y, de hecho, el modelo que mejor describe la relación es uno no lineal. Pero, claramente, los datos de este estudio contribuyen a poner en tela de juicio creencias extendidas y las indicaciones de las guías, y a esperar la generación de más evidencia de estudios de intervención, seguramente pragmáticos y basados en grandes registros.

Anticoagulación pacientes con COVID-19: estudio ACTION

Lopes RD, de Barros ESPGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. **Lancet.** 2021;397(10291):2253-63.

En el año y medio transcurrido desde el inicio de la pandemia de COVID-19 diferentes hipótesis fisiopatológicas han sido formuladas para explicar su velocidad y gravedad de progresión y su letalidad. Entre los mecanismos involucrados la trombosis macro y microvascular ha demostrado tener un papel fundamental. Y, de hecho, uno de los biomarcadores consistentemente alterados en el curso de la enfermedad es el dímero D, cuya elevación señala pacientes más graves y con peor pronóstico. Ello ha llevado a plantear el tratamiento anticoagulante como una de las líneas que deben implementarse sistemáticamente. Sin embargo, no está definida claramente la modalidad ni duración de la anticoagulación que asegure los mejores resultados. Para responder este interrogante se llevó a cabo en 31 centros de Brasil el estudio ACTION. Se trató de un estudio aleatorizado, controlado, pragmático y abierto, con adjudicación ciega del tratamiento.

Fueron incluidos pacientes hospitalizados por COVID-19 (confirmado por PCR, determinación de antígenos o IgM que dataran de hasta 14 días antes de la aleatorización, se hallara o no internado el paciente en el momento del examen), con valores de dímero D por encima del valor máximo normal en cada centro. Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria y en relación 1:1 a recibir anticoagulación terapéutica (AT) o anticoagulación profiláctica (AP). La AT se llevó a cabo durante 30 días en los pacientes estables con rivaroxabán (20 mg día, o 15 mg día en pacientes con *clearance* de creatinina entre 30 y 49 mL/min o tratados con azitromicina), y en los pacientes inestables con enoxaparina subcutánea (1 mg/kg 2 veces por día) o heparina no fraccionada endovenosa (con el objetivo de alcanzar un tiempo de tromboplastina parcial activada

entre 1,5 y 2,5 veces el valor normal). Los pacientes inestables pasaban a rivaroxabán una vez estabilizados. La AP se llevó a cabo con enoxaparina o heparina no fraccionada, con las dosis estándar para prevención de tromboembolismo venoso. Si aparecía una indicación precisa se pasaba de AP a AT. Solo se consideró cruce de tratamiento al pasar de AP a AT o viceversa, no al cambiar de agente terapéutico dentro de la misma modalidad. El punto final primario de eficacia fue un compuesto de tiempo a la muerte, duración de la internación y duración de la oxigenoterapia en los primeros 30 días. Se consideró como punto secundario un compuesto de tromboembolismo venoso, embolia sistémica, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico y eventos adversos mayores en las extremidades, con o sin el agregado de muerte por todas las causas. El punto final primario de seguridad fue la incidencia de sangrado mayor o clínicamente relevante. Por la naturaleza abierta del estudio, un comité independiente ciego al tratamiento instituido adjudicó los eventos.

El análisis de los resultados se hizo por intención de tratar, y se empleó el método de *win ratio*. El mismo consiste en aparear a cada miembro de una rama con cada uno de los miembros de la otra rama. Se establecen así pares de pacientes en número que es igual al producto del número de pacientes de una rama por el número de la otra. Por ejemplo, si hubiera 10 pacientes en cada rama, se forman 100 pares de pacientes. En este caso, el análisis se hizo con estratificación por el estado clínico, estable o inestable. Se evaluaron los resultados a 30 días. En forma jerárquica, primero se analizó en cada par la mortalidad. Si uno de los pacientes murió y el otro sobrevivió, este último fue considerado el “ganador”. Si ambos murieron, fue “ganador” aquel que hubiera vivido más hasta la muerte (al menos 1 día más). Si esta primera comparación resultó empatada (porque los dos murieron sin diferencia en el tiempo de supervivencia, o los dos sobrevivieron hasta el día 30) se pasó a la duración de la internación, y se declaró ganador al que hubiera tenido una internación más corta (al menos 2 días menos). Si nuevamente hubiera habido empate, se consideró la duración de oxigenoterapia, y se declaró ganador al que hubiera tenido un tiempo menor (al menos 2 días menos). Si nuevamente no se pudo encontrar una diferencia, la comparación fue finalmente declarada empatada. La *win ratio* es el cociente entre la cantidad de “victorias” y la cantidad de “derrotas” para cada modalidad. Un valor >1 (más victorias que derrotas) estadísticamente significativo en una rama implica que esa modalidad es mejor que la otra respecto del punto final considerado. Este análisis se repitió en cada estrato clínico para cada punto final del compuesto por separado, y para el punto final secundario. Se asumió una mortalidad del 7% y una reducción absoluta de la mortalidad de 2%, de 1,5 días en la duración de la internación y de 1,5 días en la duración de la oxigenoterapia.

Entre junio de 2020 y febrero de 2021 fueron cribados 3331 pacientes, de los cuales fueron incluidos en el estudio 615, 311 en la rama AT y 304 en la rama AP. Su edad media era 56,6 años; el 60% eran hombres, el 25% tenía diabetes y el índice de masa corporal promedio fue de 30 kg/m². El 75% de los pacientes recibió oxigenoterapia (cánula de alto flujo el 8%, intubación orotraqueal el 7%, ventilación no invasiva el 1%), pero solo un 6% fue considerado al inicio clínicamente inestable. La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la hospitalización fue de 8 días, y desde la hospitalización hasta la aleatorización, de 2 días. En la rama AT el anticoagulante fue rivaroxabán en el 90% de los casos; en la rama AP el 84% comenzó con enoxaparina subcutánea. Más del 99% de los pacientes cumplieron con el protocolo en cada rama. El porcentaje de “victorias” fue 34,8% para la AT, 41,3% para la AP y en el 23,9% de las comparaciones hubo empate. La *win ratio* para la AT fue 0,86 (IC95% 0,59-1,22; p = 0,40). No hubo diferencia en ninguno de los componentes del punto final primario de eficacia, ni en la mortalidad de todas las causas (11% en la rama AT, 8% en la rama AP). No hubo diferencia en el análisis de subgrupos que consideró edad, oxigenoterapia, uso de corticoides, factores de riesgo y antecedentes cardiovasculares. Hubo sí diferencia en la incidencia de sangrado mayor o clínicamente relevante (8% con AT, 2% con AP) con RR (IC95%) 3,6 (1,6-8,3), p = 0,001.

Sobre todo en las formas graves de infección por SARS-CoV-2 es frecuente la activación de fenómenos tromboticos, con cuadros de coagulación intravascular diseminada, microangiopatía trombotica y tromboembolismo venoso y arterial. Entre los mecanismos responsables se mencionan la disfunción endotelial, la hipoxia y la tormenta de citoquinas con aumento notable de la activación inflamatoria y procoagulante. Son algunas de las manifestaciones clínicas de este estado protrombótico la isquemia arterial de miembros inferiores, la presencia de disfunción renal o accidente cerebrovascular, y, desde ya, el tromboembolismo de pulmón, al que se ha adjudica parte sustancial de las muertes que acarrea el virus, muchas veces súbitas. También en pacientes que cursaron con síndrome de dificultad respiratoria se ha demostrado la presencia de microtrombos a nivel arteriolar y capilar en el circuito pulmonar. No en vano la elevación del dímero D es un predictor universal de muerte en este contexto. La tercera parte de los pacientes con COVID-19 tiene elevación de este marcador, pero ello ocurre en poco menos del 25% de los supervivientes, y en poco más del 80% de los fallecidos. De allí a suponer que el tratamiento anticoagulante debe instaurarse en los pacientes con COVID-19

cuando se sospecha activación de la coagulación hay solo un paso. A diferencia de la sepsis convencional, en la que la anticoagulación no ha demostrado mejorar el pronóstico, en el cuadro de la neumonía inducida por COVID hay evidencia de estudios observacionales sobre la mejor evolución de los pacientes anticoagulados. Es cierto que no contamos con estudios aleatorizados de anticoagulación vs. tratamiento estándar; la evidencia observacional se ha juzgado tan fuerte que en las formas graves de la enfermedad la decisión de anticoagular es universalmente aceptada. No está claro cuál debiera ser la dosis de anticoagulante ni cuál el mejor agente. E incluso no siempre se ha usado al dímero D como un criterio para decidir indicación, agente ni esquema. El estudio ACTION se entiende entonces como el intento de responder a estas dudas. Ahora bien, es claro que no se incluyeron en el estudio los pacientes con indicación clara de AT por la presencia de un fenómeno tromboembólico ya instalado, coagulación intravascular diseminada, etc. La conclusión acerca de la falta de diferencia para la AT respecto de la AP aplica a los pacientes en los que se indicaría rutinariamente AP.

*Párrafo aparte para el diseño y el método de análisis del estudio. Frente a aquellos ensayos clínicos explicativos, restrictivos en los criterios de inclusión de médicos y pacientes y muy exigentes y estrictos en los procedimientos, comparaciones y seguimiento, lo cual les da sin duda gran validez interna pero los hace poco representativos de la realidad, los estudios pragmáticos como ACTION, más laxos en cada uno de los aspectos citados, y por ende con mayor validez externa, ganan un lugar cada vez mayor en la investigación clínica, sobre todo cuando, como en este caso, no se testea un nuevo agente, sino que se comparan estrategias con tratamientos conocidos. El método de la *win ratio*, a su vez, alcanza poco a poco mayor difusión, ya que permite generar enorme cantidad de comparaciones con pocos participantes, y aumenta notablemente el poder para detectar diferencias significativas. Destaca su capacidad para definir ventaja o falta de ella con sentido clínico. No basta con que haya diferencia significativa en la variable respuesta, sino que la diferencia debe ser clínicamente significativa: ¿cuándo un resultado mejor es efectivamente una “victoria”, y cuándo, aunque sea mejor, puede ser rotulado como un “empate”? Por ejemplo, en el caso de la duración de la internación, y aún cuando fuera más corta en un miembro de la comparación que en el otro, solo se pudo hablar de victoria si era dos días menor. Diseños más representativos de la realidad cotidiana, métodos novedosos de análisis; la investigación clínica cambia de a poco sus estándares. Creemos que para mejor.*