

El tratamiento basado en metas de colesterol LDL no sería inferior a las dosis altas de estatinas en pacientes con enfermedad coronaria

Treat-to-target LDL-C would not be inferior to high-intensity statin in patients with coronary artery disease

Comentado de:

Hong SJ, Lee YJ, Lee SJ, et al. *JAMA*. 2023;329(13):1078-1087. DOI: 10.1001/jama.2023.2487. PMID: 36877807¹

Objetivo

Evaluar si el beneficio cardiovascular de una estrategia terapéutica basada en alcanzar metas de colesterol LDL (C-LDL) no es inferior a una estrategia basada en la administración de estatinas de alta intensidad en pacientes con enfermedad coronaria.

Diseño y lugar

Ensayo clínico aleatorizado, abierto, de no inferioridad y multicéntrico, realizado en Corea del Sur.

Pacientes

Fueron incluidos pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de enfermedad coronaria (cardiopatía isquémica estable, angina inestable o infarto agudo de miocardio [IAM]). Fueron excluidos los pacientes con hepatopatía grave, factores de riesgo para miopatía o embarazo y las mujeres en edad fértil.

Intervención

Aleatorización 1:1 a una estrategia terapéutica basada en alcanzar la meta de C-LDL entre 50 y 70 mg/dL, a través de la titulación de las dosis de estatinas, frente a una estrategia basada en la administración de estatinas de alta intensidad (rosuvastatina 20 mg o atorvastatina 40 mg).

Medición de resultados principales

El desenlace primario fue una combinación de cuatro eventos: muerte de cualquier causa, IAM, accidente cerebro-vascular (ACV) o revascularización coronaria a 3 años, con un margen de no inferioridad de 3,0 puntos porcentuales.

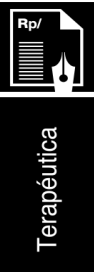
Resultados principales

Fueron incluidos 4.400 participantes (edad media 65,1 años, mujeres 27,8%). En el grupo aleatorizado a la estrategia basada en metas de C-LDL fueron empleadas dosis de intensidad moderada y alta de estatinas en el 43% y el 54% de los participantes, respectivamente, mientras que el uso de ezetimibe fue del 20%. El nivel medio de C-LDL fue de 69,1 mg/dL en el grupo de tratamiento basado en metas y de 68,4 mg/dL en el grupo de estatinas de alta intensidad (p: 0,21). La proporción de participantes con C-LDL menor de 70 mg/dL en ambos grupos fue del 58,2% y 59,7%, respectivamente. El desenlace final primario se produjo en 177 pacientes (8,1%) del grupo de tratamiento basado en metas y en 190 pacientes (8,7%) del grupo asignado a estatinas de alta intensidad (p <0,001 para no inferioridad). Ningún desenlace secundario preespecificado difirió desde el punto de vista estadístico entre los grupos. Sin embargo, como criterio de valoración secundario post hoc, una combinación de nuevos casos de diabetes, elevación enzimática (enzimas hepáticas o creatinafosfoquinasa) y enfermedad renal terminal, fue significativamente menor en el grupo de tratamiento basado en metas frente al grupo de estatinas de alta intensidad (6,1% vs. 8,2%; p: 0,009).

Conclusiones

En pacientes con enfermedad coronaria, la estrategia de tratamiento basada en alcanzar una meta de C-LDL no fue inferior al tratamiento con estatinas de alta intensidad para el desenlace final primario de eventos cardiovasculares evaluado a 3 años.

Fuente de financiamiento / Conflicto de interés de los autores: Estudio financiado por Samjin Pharmaceutical y Chong Kun Dang Pharmaceutical. El autor principal informó haber recibido subsidios de estas empresas y honorarios como orador de Medtronic, Edward Lifesciences y Viatrix Korea.



Terapéutica

Comentario

En prevención secundaria de eventos cardiovasculares, la inmensa mayoría de ensayos clínicos no guiaron el tratamiento basándose en metas de colesterol. En consecuencia, algunos autores sugieren indicar estatinas de alta intensidad sin buscar un objetivo de C-LDL. Esta medida simplifica el tratamiento y evita que muchos pacientes reciban dosis insuficientes de estatinas. Sin embargo, múltiples estudios de aleatorización mendeliana, estudios epidemiológicos y ensayos clínicos observaron de manera sistemática una asociación lineal entre los valores de C-LDL y el riesgo cardiovascular². Asimismo, ciertos análisis secundarios de algunos estudios y metaanálisis mostraron una relación directa entre los valores de C-LDL alcanzados y los eventos clínicos (cuanto más bajo el nivel de C-LDL, menor incidencia de eventos)³. Esto fue nuevamente demostrado en los recientes ensayos clínicos que evaluaron fármacos hipolipemiantes no estatínicos^{4,5}. Esta argumentación hizo que otras recomendaciones sugieran alcanzar metas de C-LDL en el tratamiento de los pacientes, las que por cierto, cada vez son más exigentes. Las directrices actuales de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) de 2019 para el tratamiento de las dislipidemias sugieren un objetivo de C-LDL de 55 mg/dL o menos y una reducción mínima del C-LDL mayor del 50% con respecto a los niveles iniciales en todos los pacientes con ECV establecida⁶. El último consenso de prevención cardiovascular de la Sociedad Argentina de Cardiología propone, en la prevención secundaria de pacientes de muy alto riesgo un nivel de C-LDL inferior a 55 mg/dL y en los demás, un nivel inferior a 70 mg/dL⁷.

En 2020, un ECA realizado en pacientes con antecedentes de ACV documentó que una estrategia buscando un nivel de C-LDL inferior a 70 mg/dL, en comparación con un objetivo de 90 a 110 mg/dL, se asoció con una mayor reducción de eventos cardiovasculares⁸. El presente estudio agrega información importante, ya que incluyó de manera específica pacientes con enfermedad coronaria. Sin embargo, presenta algunas limitaciones. En primer lugar, fue un estudio abierto. En segundo lugar,



la tasa de eventos observada fue más baja de lo previsto, lo que podría afectar el poder estadístico del estudio. Por último, la implementación de la estrategia basada en metas fue parcial, ya que sólo aproximadamente el 60 % de los pacientes alcanzó un C-LDL menor de 70 mg/dL¹.

En la actualidad, un tema realmente preocupante es la baja utilización de estatinas en dosis adecuadas y el bajo cumplimiento de los objetivos lipídicos recomendados en la práctica habitual en los pacientes de alto riesgo cardiovascular⁹. Por ejemplo, un estudio multicéntrico realizado en Argentina con pacientes en prevención secundaria documentó que, en aquellos medicados con estatinas, solo 67 % las recibía en altas dosis, mientras que más de 2/3 de los pacientes se encontraban fuera del rango de C-LDL considerado terapéutico¹⁰.

Conclusiones del comentador

En prevención secundaria, la evidencia sobre la utilización de estatinas de alta intensidad es robusta. La terapia basada en objetivos terapéuticos está sustentada fundamentalmente por análisis indirectos y por pocos ensayos clínicos como el analizado en esta ocasión. Sin embargo, la baja utilización de estatinas en dosis adecuadas y el bajo cumplimiento de los objetivos lipídicos recomendados por las guías en los pacientes de alto riesgo cardiovascular continua siendo un problema con el que nos enfrentamos con frecuencia en la práctica habitual.

Walter Masson [Servicio de Cardiología., Hospital Italiano de Buenos Aires.. walter.masson@hospitalitaliano.org.ar]

Masson W. El tratamiento basado en metas de colesterol LDL no sería inferior a las dosis altas de estatinas en pacientes con enfermedad coronaria. *Evid Actual Pract Ambul.* 2023;4(26):e007102. Available from: <https://dx.doi.org/10.51987/EVIDENCIA.V2711.7102>. Comentado de: Hong SJ, Lee YJ, Lee SJ, et al. Treat-to-Target or High-Intensity Statin in Patients With Coronary Artery Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;329(13):1078-1087. DOI: 10.1001/jama.2023.2487. PMID: 36877807

Referencias

1. Hong SJ, Lee YJ, Lee SJ, et al. Treat-to-Target or High-Intensity Statin in Patients With Coronary Artery Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;329(13):1078-1087.
2. Ference B, Ginsberg H, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38(32):2459-2472.
3. Boekholdt S, Hovingh G, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(5):485-494.
4. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372(25):2387-2397.
5. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-1722.
6. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (SAC) y la European Atherosclerosis Society (EAS) sobre el Tratamiento de las Dislipemias, et al. Guía ESC/EAS 2019 para el tratamiento de las dislipidemias: modificación de lípidos para reducir el riesgo cardiovascular. *Eur Corazón J.* 2020;73(5):403.e1-403.e70.
7. Giunta G, Cobo AL, Brandani L, et al. Consenso de Prevención Cardiovascular. *Rev Argent Cardiol.* 2023;91(3):1-15. Available from: <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.s3vr>.
8. Amarencu P, Kim JS, Labreuche J. Treat Stroke to Target Investigators. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2020;382:9-19. Available from: doi:10.1056/NEJMoa1910355.
9. Navar AM, Kolkailah AA, Gupta A, et al. Gaps in Guideline-Based Lipid-Lowering Therapy for Secondary Prevention in the United States: A Retrospective Cohort Study of 322153 Patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2023;16(8):533-543.
10. Sigal AR, Antonioli M, López-Santi P, et al. Uso de agentes hipolipemiantes y cumplimiento de metas terapéuticas en pacientes de alto riesgo cardiovascular en la República Argentina. *Rev Fed Arg Cardiol.* 2021;50(3):91-7. Available from: <https://revistafac.org.ar/ojs/index.php/revistafac/article/view/288>.