



# Revisión de revistas 27-1-20



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

Ana Martínez Alonso  
R4 Medicina Interna

ORIGINAL ARTICLE

# Metoprolol for the Prevention of Acute Exacerbations of COPD

M.T. Dransfield, H. Voelker, S.P. Bhatt, K. Brenner, R. Casaburi, C.E. Come, J.A.D. Cooper, G.J. Criner, J.L. Curtis, M.L.K. Han, U. Hatipoğlu, E.S. Helgeson, V.V. Jain, R. Kalhan, D. Kaminsky, R. Kaner, K.M. Kunisaki, A.A. Lambert, M.R. Lammi, S. Lindberg, B.J. Make, F.J. Martinez, C. McEvoy, R.J. Panos, R.M. Reed, P.D. Scanlon, F.C. Sciurba, A. Smith, P.S. Sriram, W.W. Stringer, J.A. Weingarten, J.M. Wells, E. Westfall, S.C. Lazarus, and J.E. Connett, for the BLOCK COPD Trial Group\*

# Introducción

- EPOC: 3ª causa de muerte a nivel mundial.
- Muchos pacientes EPOC presentan exacerbaciones a pesar del tratamiento de mantenimiento y en ocasiones precisan hospitalización a causa de las mismas.
- Estos pacientes presentan 5 veces más riesgo de ECV → ésta puede desencadenar o agravar una exacerbación de EPOC

# Introducción

- Beta-bloqueantes: reducen la mortalidad en pacientes con IC y post-IAM.
- Uso restringido de estos fármacos en los pacientes EPOC por los posibles efectos adversos sobre la función pulmonar.
- Múltiples estudios observacionales → beneficio de los beta bloqueantes en los pacientes EPOC con enfermedad cardiovascular.
- Varios estudios observacionales en pacientes EPOC → Reducción del riesgo de exacerbaciones y muerte con el uso de beta bloqueantes independientemente de la presencia de enfermedad cardíaca.

# BLOCK COPD

- Ensayo aleatorizado
- Doble ciego
- Prospectivo
- Controlado con placebo.



**26 centros de EEUU**

# Criterios de selección

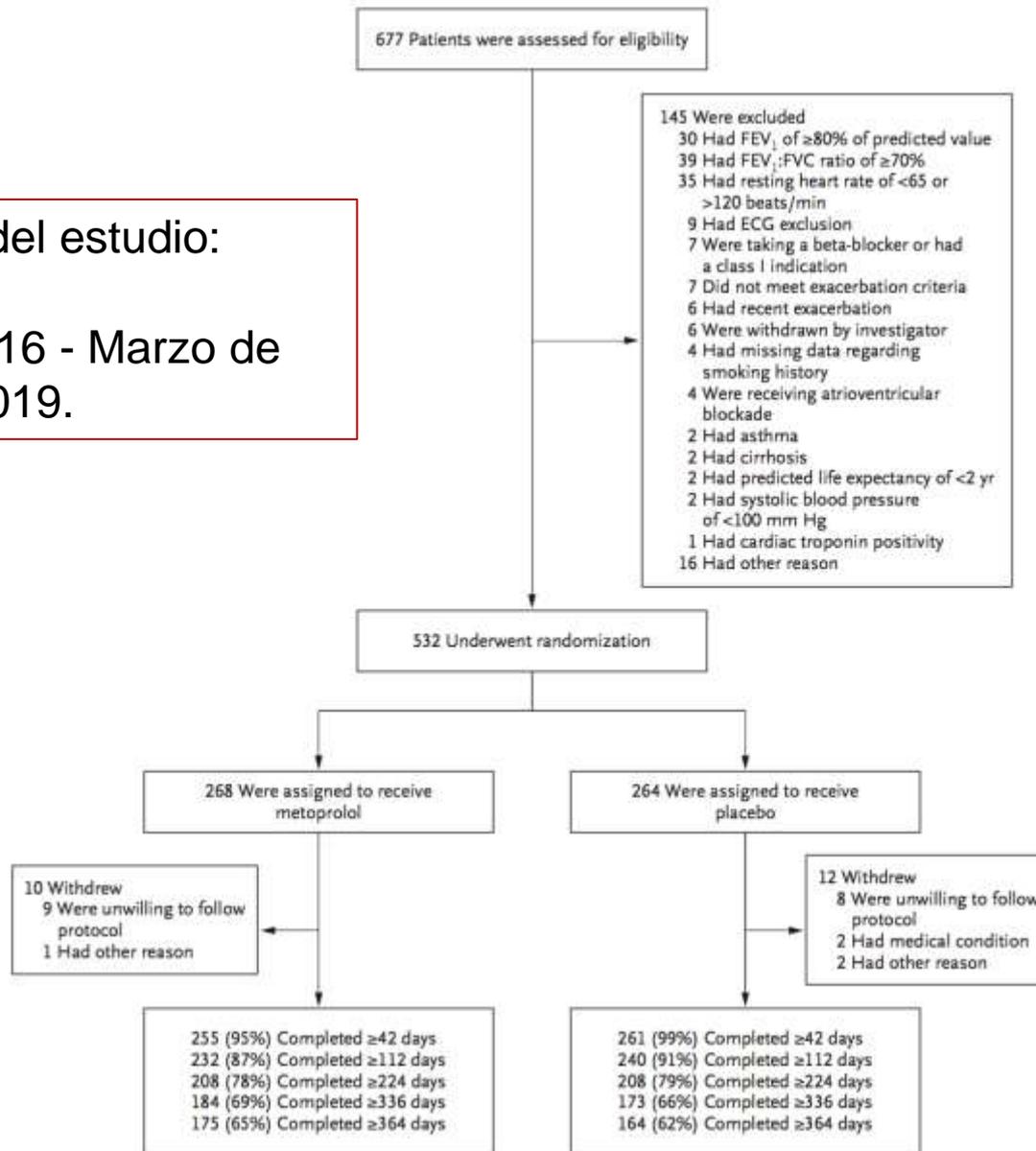
## Mayor riesgo de exacerbaciones (al menos uno de los siguientes):

- • Haber recibido un ciclo de corticoides sistémicos o antibiótico por problemas respiratorios el año anterior
- • 1 visita a urgencias u hospitalización por exacerbación de EPOC el año anterior
- • Recibir OCD para el tratamiento de EPOC.

## Criterios de exclusión

- Pacientes con indicación para el uso de betabloqueante:
  - Antecedentes de IAM.
  - Revascularización en los 36 meses previos.
  - Insuficiencia cardíaca con una FEVI < 40%.

Periodo del estudio:  
 Mayo de 2016 - Marzo de 2019.



# Protocolo

Dosis inicial de Metoprolol:  
50mg/24h vs placebo

**A los 42 días:**  
Ajuste de dosis en función  
de FC, TAS, FEV1 y efectos  
2º del betabloqueante.

**Dosis diaria final:**  
25 mg, 50 mg o 100 mg.

**Seguimiento hasta el día  
336:** Retirada de  
metoprolol ó placebo

**Monitorización hasta el  
día 378.** Efectos 2º B-B

# Objetivos

## End point primario

- Tiempo medio hasta la primera exacerbación de EPOC de cualquier gravedad:
  - Hasta el día 336: los que recibieron una dosis final de 25 mg de metoprolol o placebo
  - Hasta el día 350: los que recibieron una dosis de 50 ó 100 mg

## End points secundarios

- Tasa de exacerbaciones de EPOC
- Mortalidad por todas las causas
- Hospitalización por todas las causas
- Resultados de la espirometría
- Distancia en la prueba de esfuerzo a los 6 minutos
- Evaluaciones sobre disnea y calidad de vida.

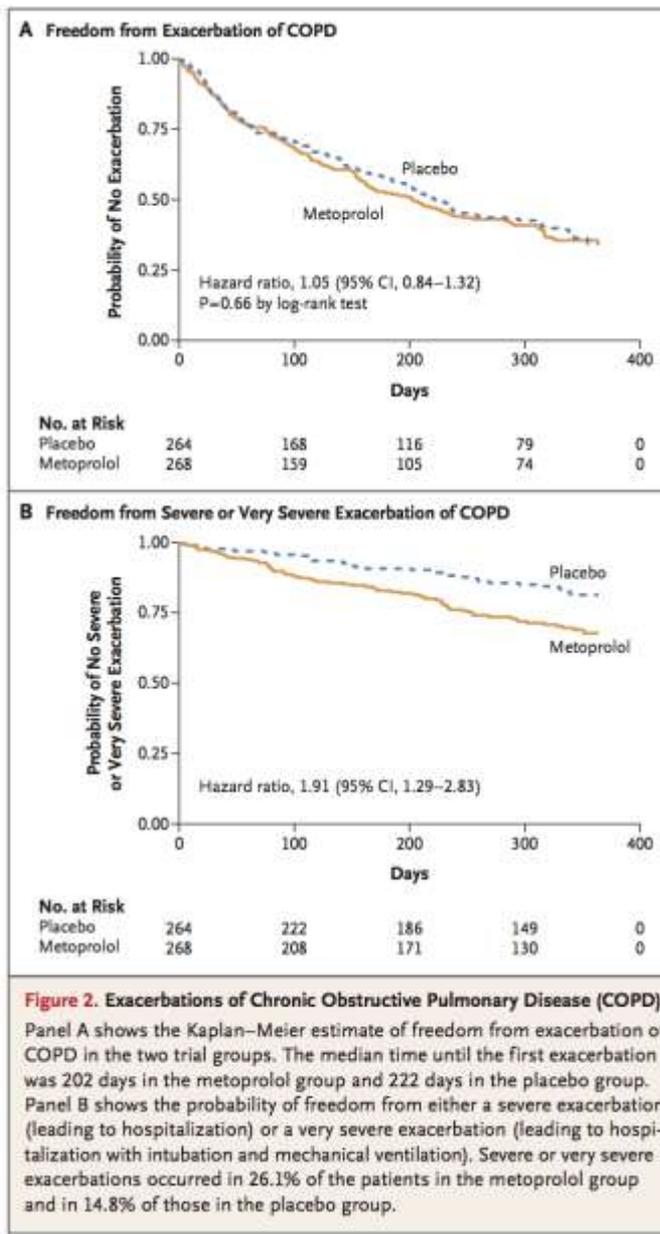
**Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.\***

Characteristic	Metoprolol (N = 268)	Placebo (N = 264)
Age — yr	65.2±7.6	64.8±7.9
Race — no. (%)†		
White	178 (66.4)	194 (73.5)
Black	83 (31.0)	60 (22.7)
Other	7 (2.6)	10 (3.8)
Female sex — no. (%)	124 (46.3)	123 (46.6)
FEV <sub>1</sub> after bronchodilation — % of predicted value	41.3±16.3	40.8±16.2
FEV <sub>1</sub> :FVC ratio — %	44.2±11.7	45.2±11.6
Smoking history		
No. of pack-yr	50.7±28.7	49.5±29.6
Current smoker — no. (%)	95 (35.4)	71 (26.9)
COPD medication — no. (%)		
Inhaled glucocorticoid, LABA, and LAMA	154 (57.5)	160 (60.6)
Inhaled glucocorticoid and LABA	45 (16.8)	51 (19.3)
LAMA only	20 (7.5)	17 (6.4)
LABA and LAMA	11 (4.1)	13 (4.9)
Inhaled glucocorticoid and LAMA	8 (3.0)	6 (2.3)
Inhaled glucocorticoid only	5 (1.9)	2 (0.8)
Other	25 (9.3)	15 (5.7)
Heart rate — beats/min	85.5±10.8	83.6±11.7
Blood pressure — mm Hg		
Systolic	128.4±16.5	130.6±15.9
Diastolic	77.2±9.2	76.8±9.1
No. of courses of systemic glucocorticoids or antibiotic use in previous 12 mo	1.9±1.5	1.9±1.7
No. of hospitalizations in previous 12 mo	0.7±1.0	0.5±1.2
Score on COPD Assessment Test‡	20.1±7.3	21.3±7.3
Score of >1 on modified Medical Research Council scale — no. (%)§	164 (61.2)	169 (64.0)
Enrollment criteria — no. (%)		
Systemic glucocorticoid or antibiotic use in previous 12 mo	246 (91.8)	228 (86.4)
COPD exacerbation leading to emergency department visit or hospitalization in previous 12 mo	168 (62.7)	133 (50.4)
Prescription or use of supplemental oxygen in previous 12 mo	106 (39.6)	106 (40.2)

## Exacerbación de EPOC

- Tos
- Esputo productivo
- Sibilancias
- Disnea
- Opresión torácica

Aumento ó inicio de 2 ó > de los anteriores → precisaron tratamiento antibiótico ó corticoides sistémicos mínimo 3 días.



**Table 2. Rate of Exacerbation of COPD, According to Severity.**

Severity of Exacerbation	Metoprolol (N = 268)		Placebo (N = 264)		Rate Ratio (95% CI)
	Events	Rate (95% CI)	Events	Rate (95% CI)	
	<i>no.</i>	<i>no. of events/person-yr</i>	<i>no.</i>	<i>no. of events/person-yr</i>	
Any severity	289	1.40 (1.21–1.61)	272	1.33 (1.15–1.54)	1.05 (0.85–1.28)
Mild	163	0.78 (0.65–0.94)	178	0.88 (0.74–1.05)	0.89 (0.69–1.15)
Moderate	34	0.17 (0.11–0.25)	36	0.18 (0.12–0.26)	0.94 (0.53–1.65)
Severe	81	0.40 (0.30–0.52)	55	0.26 (0.19–0.36)	1.51 (1.00–2.29)
Very severe	11	0.05 (0.03–0.10)	3	0.01 (0.00–0.05)	3.71 (1.10–16.98)
Moderate or greater	126	0.62 (0.50–0.77)	94	0.45 (0.35–0.58)	1.36 (0.98–1.91)
Severe or very severe	92	0.45 (0.35–0.58)	58	0.28 (0.21–0.38)	1.63 (1.10–2.42)

## Gravedad de la exacerbación

- Leve (manejo en domicilio)
- Moderada (visita a urgencias)
- Grave (hospitalización)
- Muy grave (intubación y ventilación mecánica)

**Table 3. Nonfatal and Fatal Serious Adverse Events.\***

Event	Metoprolol (N=268)	Placebo (N=264)	P Value†
Nonfatal adverse events — no. of events per person-yr‡			
All events	0.650	0.430	0.07
Cardiovascular event			
Myocardial infarction	0.009	0.004	0.51
Heart failure	0.008	0.014	0.57
Stroke	0.004	0.008	0.65
Arrhythmias	0.012	0.008	0.71
Hypotension	0	0.004	0.31
Other cardiovascular event	0.004	0.004	0.99
Respiratory event			
COPD exacerbation§	0.430	0.190	0.02
Pneumonia	0.084	0.057	0.34
Other respiratory event	0.020	0.004	0.16
Fatal events — no. of patients (%)¶			
All events	11 (4.1)	5 (1.9)	0.14
COPD	7 (2.6)	1 (0.4)	—
Sudden cardiac death	0	1 (0.4)	—
Lung cancer	1 (0.4)	0	—
Sepsis	1 (0.4)	1 (0.4)	—
Unknown	1 (0.4)	2 (0.8)	—
Other	1 (0.4)	0	—

# Conclusiones

- No hubo diferencia en el riesgo de exacerbación de EPOC entre ambos grupos.
- Uso de metoprolol → mayor riesgo de exacerbación que precisó hospitalización.
- No se produjo un empeoramiento de la función pulmonar con el uso de betabloqueantes pero sí se asoció con un empeoramiento de la disnea y de los síntomas de EPOC.

# Limitaciones

- Población de la muestra con alta prevalencia de EPOC moderado - grave con uso de OCD y hospitalización previa → no sabemos si los resultados se aplicarían también a pacientes con obstrucción leve o un menor riesgo de exacerbación.
- No sabemos si los resultados serían similares para otros betabloqueantes cardioselectivos o para fármacos no cardioselectivos.
- No se incluyeron pacientes con indicación comprobada para el uso de betabloqueantes o que ya lo estaban tomando → no informan el riesgo de exacerbaciones de EPOC con metoprolol en dichos pacientes.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

# Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus

E.F. Morand, R. Furie, Y. Tanaka, I.N. Bruce, A.D. Askanase, C. Richez, S.-C. Bae, P.Z. Brohawn, L. Pineda, A. Berglind, and R. Tummala, for the TULIP-2 Trial Investigators\*

# Introducción

- El LES está asociado con una heterogeneidad clínica y con daño orgánico.
  - Generalmente los pacientes con LES son tratados con inmunosupresores y corticoides aunque actualmente se ha aprobado una terapia específica con Belimumab.
  - Anifrolumab: inhibe la vía de interferón I en pacientes con LES → bloqueando la subunidad del receptor común utilizada para la señalización por todos los subtipos de interferón tipo I.
- 
- TULIP-1: primer ensayo de fase 3 con Anifrolumab que no mostró un efecto significativo en el objetivo primario.

# TULIP-2

- 2ª ensayo en fase 3 con Anifrolumab
- Aleatorizado
- Doble ciego
- Controlado con placebo
- De grupos paralelos
- **Implicación de Astra Zeneca**



**119 centros de 26 países**

# Criterios de inclusión

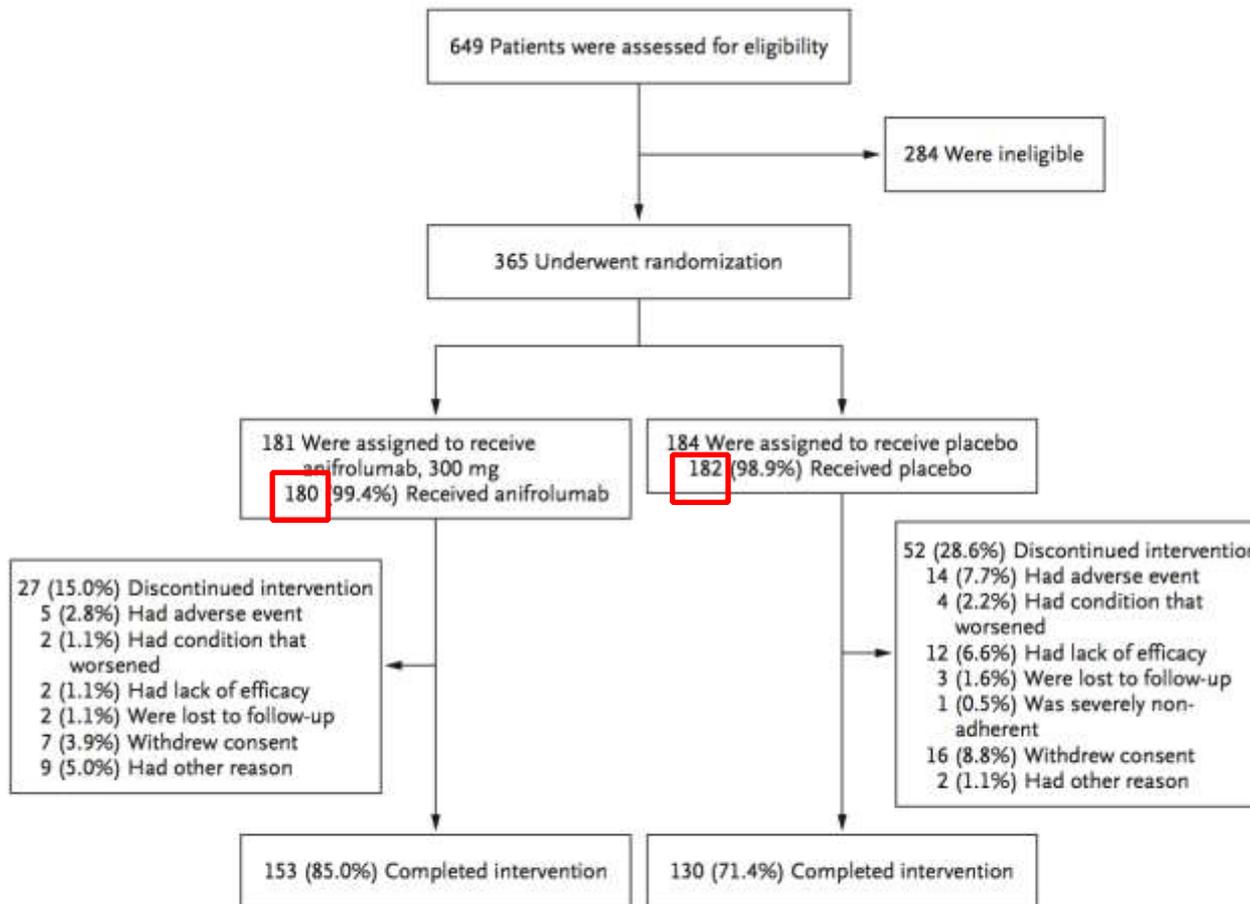
- Edad entre 18 - 70 años.
- Criterios de clasificación LES: American College of Rheumatology.
- LES de actividad moderada-severa (SLEDAI-2K)
- LES con actividad grave en 1 o más órganos ó actividad moderada en 2 o más órganos (BILAG-2004)
- Positividad para: ANA, anti-dsDNA, antiSm + tratamiento estable con al menos uno de los siguientes: prednisona o equivalente, un antipalúdico, azatioprina, mizoribina, micofenolato mofetilo, ácido micofenólico o metotrexato.

# Criterios de exclusión

- Pacientes con nefritis lúpica severa activa.
- Pacientes con LES con manifestaciones neuropsiquiátricas.

Periodo del estudio:

Julio de 2015 - Septiembre de 2018.



**Figure 1. Randomization and Follow-up.**

Reasons for ineligibility included failure to meet randomization criteria (276 patients), withdrawal of consent (6 patients), other (1 patient), and missing data (1 patient). Eligible patients were randomly assigned to receive intravenous anifrolumab (300 mg) or placebo every 4 weeks for 48 weeks.

# Protocolo

**GrupoA:** Placebo IV

**GrupoB:** Anifrolumab 300 mg IV cada 4 semanas durante 48 semanas.

**Estratificación:**

- 1-Puntuación SLEDAI-2K en el cribado ( $<10$  o  $\geq 10$ )
- 2-Dosis de Prednisona o equivalente ( $<10$  mg/24h o  $\geq 10$  mg/24h)
- 3-Expresión gen interferón tipo I ( alto o bajo).

**Evaluación en la semana**  
**52**

# End point primario de eficacia

- Diferencia entre los 2 grupos en el porcentaje de pacientes con respuesta BICLA en la semana 52:
  - Reducción de la actividad del LES moderado - grave sin empeoramiento en otros órganos (definido como  $\geq 2$  nuevos elementos BILAG-2004 B ó  $\geq 1$  elemento nuevo de BILAG-2004 A)
  - Sin empeoramiento de la actividad de la enfermedad → SLEDAI-2K y PGA
  - Ninguna interrupción del ensayo
  - Ningún uso de medicamentos restringidos más allá de los límites permitidos por el protocolo.

# End points secundarios

- Respuesta BICLA en la semana 52 en pacientes con una alta expresión del gen de interferón al inicio del estudio.
- Reducción sostenida de la dosis de corticoides a 7.5 mg o menos al día, desde la semana 40 hasta la 52, entre pacientes con una dosis inicial de 10 mg o más al día.
- Reducción del 50% o más en el LEC en la semana 12 entre pacientes con actividad cutánea de moderada a severa (CLASI  $\geq 10$ ) al inicio del estudio.
- Reducción del 50% o más de la artritis y articulaciones sensibles en la semana 52 entre pacientes con 6 o más articulaciones con artritis y 6 o más articulaciones sensibles.
- La tasa de brote anualizada hasta la semana 52 (brote definido como  $\geq 1$  nuevo ítem BILAG-2004 A o  $\geq 2$  nuevos ítems BILAG-2004 B)

**Table 1. Baseline Demographic and Clinical Characteristics of the Patients.\***

Characteristic	Placebo (N=182)	Anifrolumab, 300 mg (N=180)
Age — yr	41.1±11.5	43.1±12.0
Female sex — no. (%)	170 (93.4)	168 (93.3)
Race — no. (%)†		
White	107 (58.8)	110 (61.1)
Black	25 (13.7)	17 (9.4)
Asian	30 (16.5)	30 (16.7)
Other or missing data	20 (11.0)	23 (12.8)
Hispanic or Latino ethnic group — no. (%)†	54 (29.7)	54 (30.0)
Geographic region — no. (%)		
United States or Canada	68 (37.4)	64 (35.6)
Europe	46 (25.3)	51 (28.3)
Latin America	32 (17.6)	35 (19.4)
Asia-Pacific	26 (14.3)	27 (15.0)
Other	10 (5.5)	3 (1.7)
Median time from initial SLE diagnosis to randomization (range) — mo	78.0 (6–494)	94.5 (6–555)
SLEDAI-2K‡		
Global score	11.5±3.9	11.4±3.6
Score of ≥10 — no. (%)	131 (72.0)	129 (71.7)
BILAG-2004 — no. (%)§		
≥1 A item	95 (52.2)	81 (45.0)
No A items and ≥2 B items	78 (42.9)	91 (50.6)
PGA score¶	1.76±0.40	1.68±0.41
CLASI activity	7.6±7.8	8.3±7.9
SDI global score**	0.5±0.8	0.5±0.9
No. of swollen joints	7.4±6.6	6.2±5.7
No. of tender joints	11.0±7.9	9.0±7.1
High type I interferon gene signature — no. (%)	151 (83.0)	150 (83.3)
Baseline treatment for SLE — no. (%)		
Glucocorticoid	151 (83.0)	141 (78.3)
Antimalarial agent	133 (73.1)	119 (66.1)
Immunosuppressant agent††	86 (47.3)	88 (48.9)

**Table 2. Primary and Key Secondary Efficacy End Points.**

End Point	Placebo (N = 182)*	Anifrolumab, 300 mg (N = 180)*	Difference (95% CI)*	Adjusted P Value†
	<i>number/total number (percent)</i>		<i>percentage points</i>	
Primary end point: BICLA response at wk 52‡	57/182 (31.5)	86/180 (47.8)	16.3 (6.3 to 26.3)	0.001
Key secondary end points				
BICLA response at wk 52 in patients with a high type I interferon gene signature	46/151 (30.7)	72/150 (48.0)	17.3 (6.5 to 28.2)	0.002
Glucocorticoid reduction to target dose, sustained from wk 40 to wk 52§	25/83 (30.2)	45/87 (51.5)	21.2 (6.8 to 35.7)	0.01
≥50% Reduction in CLASI activity from baseline to wk 12¶	10/40 (25.0)	24/49 (49.0)	24.0 (4.3 to 43.6)	0.04
≥50% Reduction in both swollen and tender joints from baseline to wk 52	34/90 (37.5)	30/71 (42.2)	4.7 (-10.6 to 20.0)	0.55**
Annualized flare rate through wk 52††	0.64	0.43	0.67 (0.48 to 0.94)‡‡	0.08**

**Table 3. Adverse Events during the Intervention Period.\***

Event	Placebo (N = 182)	Anifrolumab, 300 mg (N = 180)
	<i>number (percent)</i>	
Any adverse event	153 (84.1)	159 (88.3)
Serious adverse event	31 (17.0)	15 (8.3)
Death	0	1 (0.6)†
Adverse event leading to discontinuation of intervention	13 (7.1)	5 (2.8)
Adverse events of special interest‡	18 (9.9)	25 (13.9)
Herpes zoster	2 (1.1)	13 (7.2)
Nonopportunistic serious infections	10 (5.5)	5 (2.8)
Influenza	6 (3.3)	4 (2.2)
Tuberculosis	0	3 (1.7)
Major adverse cardiovascular event	0	1 (0.6)
Cancer	1 (0.5)	0
Serious adverse event occurring in ≥2 patients in the trial		
Pneumonia	7 (3.8)	3 (1.7)
Gastroenteritis, viral	0	2 (1.1)
Worsening of SLE§	6 (3.3)	1 (0.6)
Radius fracture	2 (1.1)	0
Adverse events with frequency of >5% in the anifrolumab group		
Upper respiratory tract infection	18 (9.9)	39 (21.7)
Nasopharyngitis	20 (11.0)	28 (15.6)
Infusion-related reaction	14 (7.7)	25 (13.9)
Bronchitis	7 (3.8)	22 (12.2)
Urinary tract infection	25 (13.7)	20 (11.1)
Herpes zoster	2 (1.1)	13 (7.2)
Sinusitis	9 (4.9)	12 (6.7)
Arthralgia	6 (3.3)	10 (5.6)
Back pain	3 (1.6)	10 (5.6)
Cough	6 (3.3)	10 (5.6)



# Conclusiones

- El tratamiento con Anifrolumab resultó superior en un mayor porcentaje de pacientes con una respuesta BICLA que el placebo.
- Diferencias a favor de Anifrolumab en:
  - Más reducciones en la dosis de glucocorticoides
  - Reducción en la gravedad de la enfermedad cutánea

# Limitaciones

- Estudio no diseñado para determinar la durabilidad del efecto o los riesgos más allá de las 52 semanas.
  
- No se evaluaron para determinar su significación estadística:
  - Los puntos finales de la respuesta BICLA sostenida
  - El tiempo hasta el primer brote
  - La respuesta SRI
  - Los cambios serológicos

# *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 2, 2020

VOL. 382 NO. 1

## A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke

P. Amarenco, J.S. Kim, J. Labreuche, H. Charles, J. Abtan, Y. Béjot, L. Cabrejo, J.-K. Cha, G. Ducrocq, M. Giroud, C. Guidoux, C. Hobeau, Y.-J. Kim, B. Lapergue, P.C. Lavallée, B.-C. Lee, K.-B. Lee, D. Leys, M.-H. Mahagne, E. Meseguer, N. Nighoghossian, F. Pico, Y. Samson, I. Sibon, P.G. Steg, S.-M. Sung, P.-J. Touboul, E. Touzé, O. Varenne, É. Vicaut, N. Yelles, and E. Bruckert, for the Treat Stroke to Target Investigators\*

# Introducción

- Se recomienda un tratamiento intensivo con estatinas para reducir los niveles de lípidos tras sufrir un AIT ó un ACV isquémico de origen aterosclerótico.
- Recomendaciones basadas en los resultados del ensayo SPARCL.
  - ACV sin enfermedad coronaria conocida: 16% menos de incidencia de ACV recurrente con atorvastatina 80 mg/día que con placebo.
  - Estenosis carotídea: 33% menos de incidencia de ACV en el grupo de atorvastatina que en el del placebo.
  - Análisis posterior de los datos de ese ensayo → pacientes con un nivel de LDL < 70 mg/dl tuvieron un riesgo relativo de ACV 28% menor que los que alcanzaron un nivel de 100 mg/dl.

# Introducción

- La AHA – ASA recomiendan el tratamiento intensivo con estatinas tras un ACV isquémico de origen aterosclerótico → sin definir un objetivo de LDL.
- A la mayoría de los pacientes que han sufrido un ACV se les prescribe una dosis baja – media de estatinas, obteniendo una reducción moderada de los niveles de LDL.

# Estudio Treat Stroke to Target

- Ensayo aleatorizado
- Grupos paralelos 1:1



**61 centros de Francia**  
**Y**  
**16 centros en Corea del**  
**Sur**

# Criterios de inclusión

- Edad > 18 años ó > 20 años en Corea del Sur
- ACV isquémico en los 3 meses previos + Rankin 0-3
- AIT en los últimos 15 días que incluyó:
  - Déficit motor: al menos 1 extremidad  
ó
  - Alteración del habla > 10 minutos.
- Pacientes con enfermedad aterosclerótica que incluye:
  - Estenosis de una arteria cerebral extracraneal o intracraneal, ipsilateral o contralateral a la región de isquemia cerebral implicada.
  - Placas ateroscleróticas del arco aórtico al menos de 4 mm ó historia conocida de enfermedad coronaria.

## Escala de Rankin:

- 0: sin síntomas
- 1: sin discapacidad
- 2 – 3: ayuda parcial ABVD
- 4 – 5: dependientes/ en cama
- 6: muerte

# Criterios de inclusión

- Tener indicación para el tratamiento con estatinas según recomendaciones:
  - AHA – ASA
  - French Agence Nationale de Sécurité du Médicament → tratamiento con estatinas para **LDL objetivo < 100mg/dl**
  - Korean Stroke Society → tratamiento con estatinas para **LDL objetivo < 100mg/dl**
  
- Requisitos previos de niveles de LDL para los pacientes:
  - Al menos 70 mg/dl si tomaban una estatina antes de la aleatorización
  - Al menos 100 mg/dl si no habían recibido previamente una estatina.

**Grupo A:** LDL objetivo  
< 70mg/dl

**Grupo B:** LDL objetivo  
90-110mg/dl

Emplear cualquier tipo y  
dosis de estatina para  
alcanzar los objetivos →  
Determinación de LDL a  
las 3 semanas

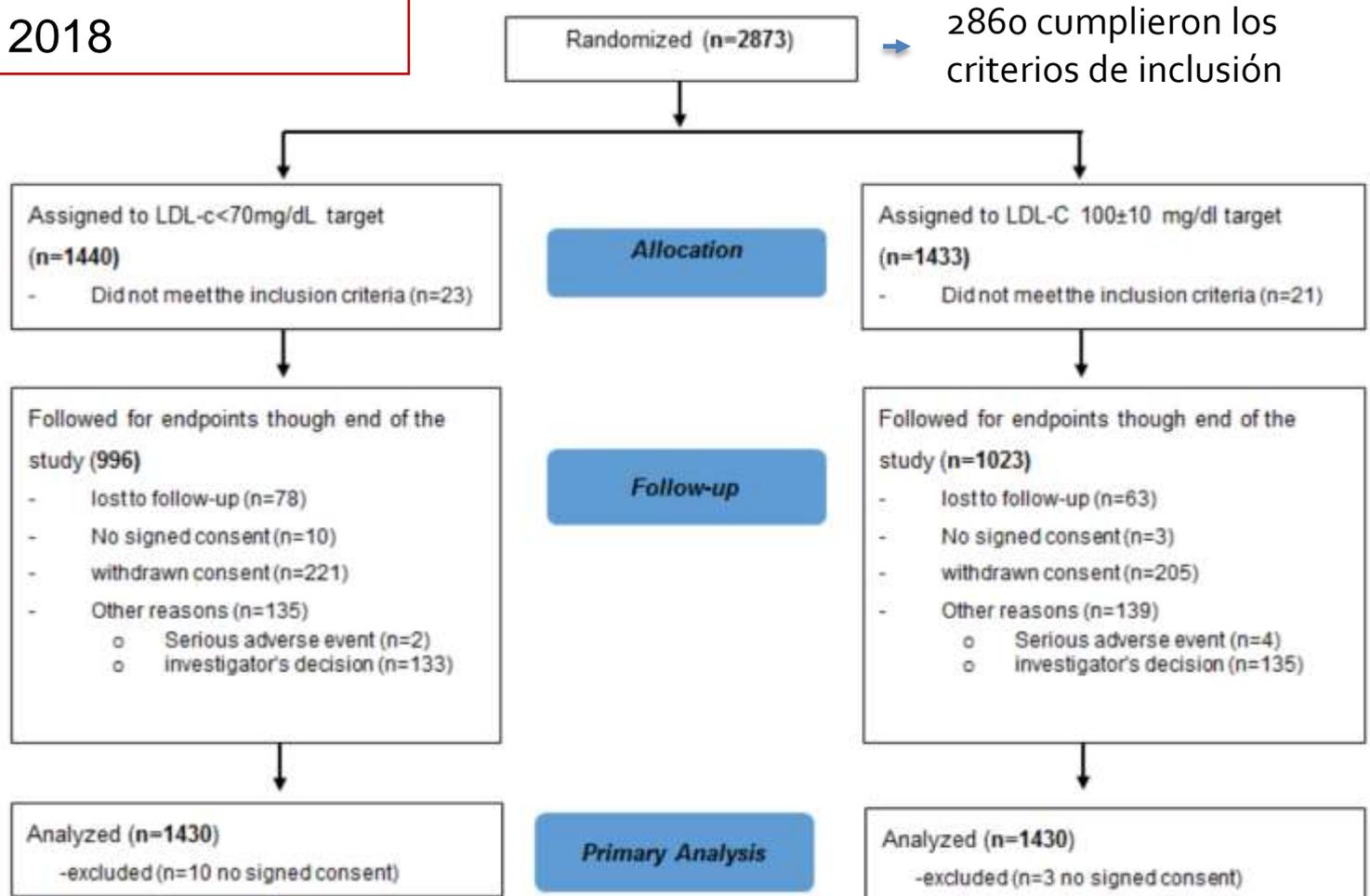
Ajustar dosis de estatina  
o agregar otros  
hipolipemiantes para  
alcanzar el objetivo  
asignado → Determinar  
LDL cada 6 meses

**Además monitorización de:**

1. Tensión arterial: Diabéticos → 130/80 mmHg; el resto → 140/90 mmHg
2. HbA1c% < 7% en diabéticos
3. Abandono del hábito tabáquico.

Periodo del estudio:

Marzo de 2010 - Diciembre de 2018



# Objetivos

## End point primario

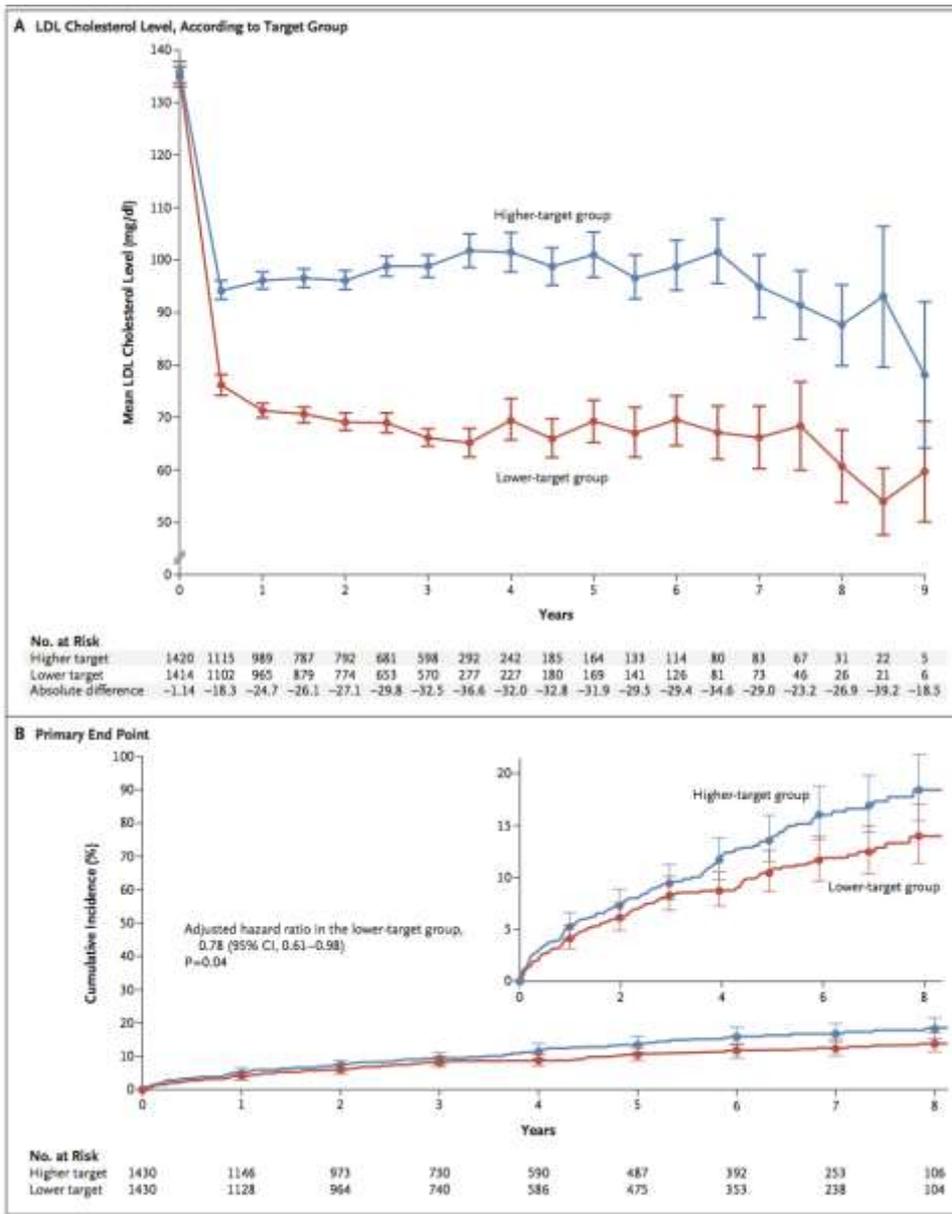
- Eventos cardiovasculares principales:
  - Infarto cerebral no fatal ó ACV de origen indeterminado
  - Infarto de miocardio no fatal
  - Hospitalización por angina inestable con revascularización coronaria urgente
  - AIT con revascularización carotídea urgente
  - Muerte cardiovascular, incluyendo muerte súbita inexplicada

## End points secundarios

- IAM o revascularización coronaria urgente tras la aparición de nuevos síntomas
- Infarto cerebral o revascularización urgente de arteria carótida o cerebral tras un AIT
- Infarto cerebral o AIT
- Cualquier revascularización de una arteria coronaria, cerebral o periférica (urgente o electiva)
- Muerte cardiovascular y por cualquier causa
- Infarto cerebral o hemorragia intracraneal
- Diabetes recién diagnosticada

**Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.\***

Characteristic	Lower-Target Group (N = 1430)	Higher-Target Group (N = 1430)
Age — yr	66.4±11.3	67.0±11.1
Male sex — no. (%)	971 (67.9)	963 (67.3)
Median body-mass index (IQR) †	25.6 (23.3–28.6)	25.5 (23.2–28.4)
Index event — no./total no. (%)		
Ischemic stroke	1220/1425 (85.6)	1229/1429 (86.0)
Transient ischemic attack	205/1425 (14.4)	200/1429 (14.0)
Median time since index event (IQR) — days	6.0 (4.0–10.0)	6.0 (4.0–11.0)
Medical history — no./total no. (%)		
Hypertension	909/1422 (63.9)	959/1424 (67.3)
Diabetes	328/1420 (23.1)	315/1421 (22.2)
Dyslipidemia	878/1418 (61.9)	862/1420 (60.7)
Smoking history		
Former smoker	349/1420 (24.6)	306/1421 (21.5)
Current smoker	446/1420 (31.4)	413/1421 (29.1)
Stroke or transient ischemic attack	169/1419 (11.9)	153/1420 (10.8)
Coronary artery disease	263/1418 (18.5)	227/1419 (16.0)
No previous use of statin	800/1418 (56.4)	769/1420 (54.2)
Lipids — mg/dl		
Low-density lipoprotein cholesterol	135±37	136±38
High-density lipoprotein cholesterol	50±18	50±18
Total cholesterol	209±47	210±51
Median triglycerides (IQR)	121.0 (89.0–167.0)	123.0 (92.0–165.0)
Blood pressure — mm Hg		
Systolic	140±23	141±21
Diastolic	79±13	80±13
Median glucose (IQR) — mmol/liter	5.6 (5.0–6.6)	5.6 (5.0–6.6)
Glycated hemoglobin — %	6.4±2.7	6.2±1.3



Mediana de seguimiento:  
3.5 años

**Nivel medio de LDL:**

- 65 mg/dl en el grupo objetivo inferior
- 96 mg/dl en el grupo objetivo superior

**Porcentaje de tiempo que los pacientes pasaron en el rango terapéutico asignado de LDL:**

- 52.8% en el grupo objetivo inferior
- 32.2% en el grupo objetivo superior

**Table 2. Hazard Ratios for Adjudicated Clinical End Points.**

End Points	Lower-Target Group (N=1430)	Higher-Target Group (N=1430)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
<b>Primary end point</b>				
Major cardiovascular event — no. (%)	121 (8.5)	156 (10.9)	0.78 (0.61–0.98)*	0.04
Death from cardiovascular causes	17 (1.2)	24 (1.7)	—	
Fatal cerebral infarction or stroke of undetermined origin	3 (0.2)	6 (0.4)	—	
Fatal myocardial infarction	1 (0.1)	1 (0.1)	—	
Other cardiovascular death	7 (0.5)	6 (0.4)	—	
Sudden death of undetermined origin	6 (0.4)	11 (0.8)	—	
Nonfatal cerebral infarction or stroke of undetermined origin	81 (5.7)	100 (7.0)	—	
Nonfatal acute coronary syndrome	15 (1.0)	23 (1.6)	—	
Urgent coronary revascularization	5 (0.3)	6 (0.4)	—	
Urgent carotid revascularization	3 (0.2)	3 (0.2)	—	
<b>Secondary end points</b>				
Myocardial infarction or urgent coronary revascularization — no. (%)	20 (1.4)	31 (2.2)	0.64 (0.37–1.13)	0.12†
Cerebral infarction or urgent revascularization of carotid or cerebral artery — no. (%)	88 (6.2)	109 (7.6)	0.81 (0.61–1.07)	
Cerebral infarction or TIA — no. (%)	120 (8.4)	139 (9.7)	0.87 (0.68–1.11)	
Any revascularization procedure — no./total no. (%)‡	94/1430 (6.6)	99/1430 (6.9)	0.93 (0.70–1.24)	
Carotid artery	17/94 (18)	23/99 (23)	—	
Coronary artery	44/94 (47)	51/99 (52)	—	
Peripheral artery	33/94 (35)	25/99 (25)	—	
Death — no. (%)				
Cardiovascular cause	22 (1.5)	32 (2.2)	0.69 (0.40–1.18)	
Any cause	88 (6.2)	93 (6.5)	0.97 (0.73–1.30)	
Cerebral infarction or intracranial hemorrhage — no. (%)	103 (7.2)	126 (8.8)	0.82 (0.63–1.07)	
Intracranial hemorrhage — no. (%)	18 (1.3)	13 (0.9)	1.38 (0.68–2.82)	
Newly diagnosed diabetes — no. (%)§	103 (7.2)	82 (5.7)	1.27 (0.95–1.70)	

# Conclusiones

- Pacientes con ACV isquémico reciente ó AIT + evidencia de enfermedad aterosclerótica que fueron asignados a un objetivo de LDL < 70 mg/dl presentaron menos eventos cardiovasculares mayores que aquellos asignados a un objetivo de LDL entre 90 - 110 mg/dl
- La reducción del nivel de colesterol LDL se logró mediante el ajuste de la dosis de estatina, con la adición de ezetimiba en el 33,8% de los pacientes.
- Se desconoce si reducir el nivel de LDL a un objetivo < 50 mg/dl es beneficioso y podría probarse en otros estudios.
- Mayor numero de hemorragias intracraneales en el grupo objetivo inferior que en el superior, como se observó en otros estudios, no siendo estadísticamente significativa.

