

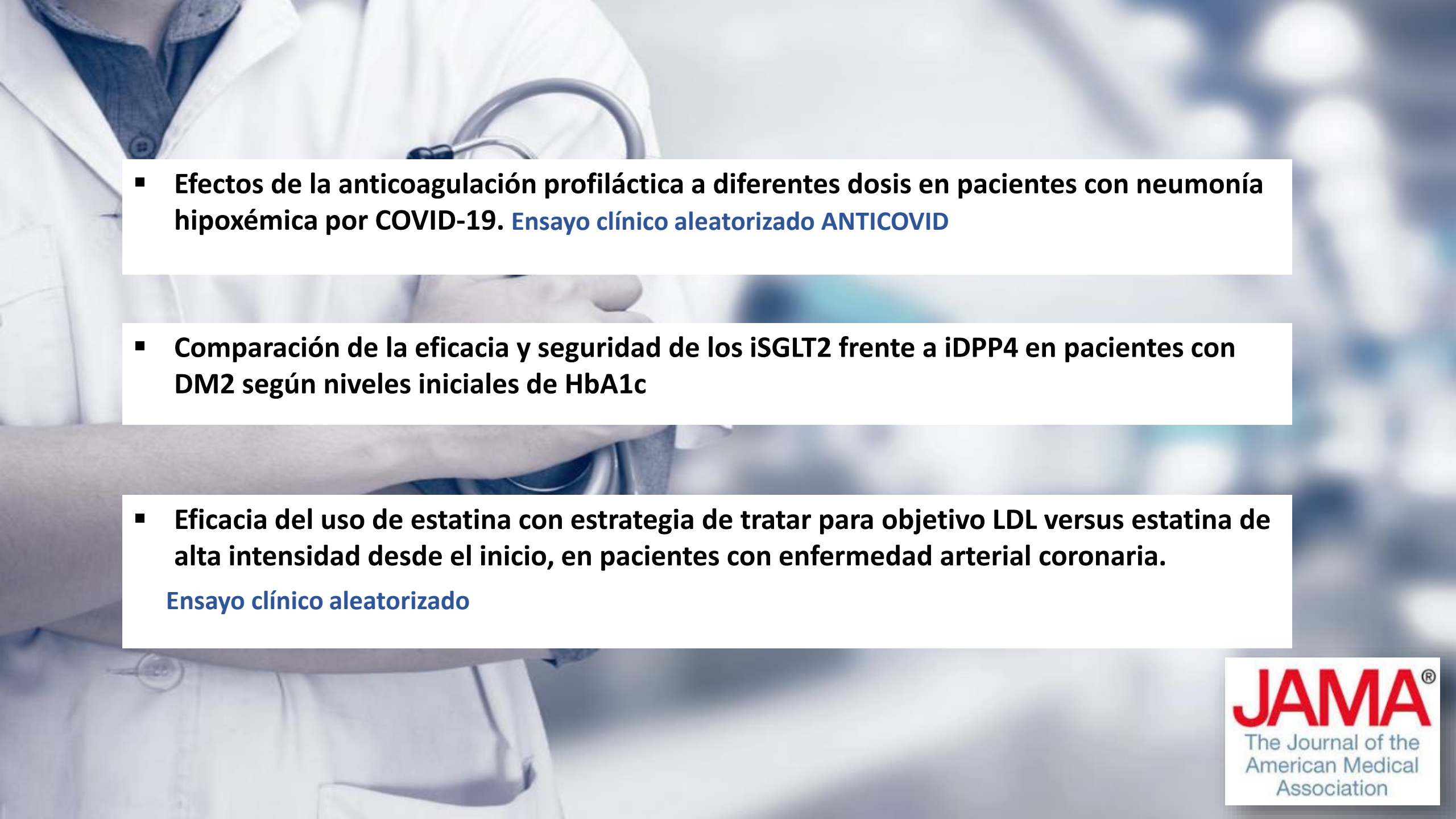
SESIÓN BIBLIOGRÁFICA

21 Abril 2023



JAMA®
The Journal of the
American Medical
Association

Dra Marta Vázquez del Campo
Médico Adjunto Medicina Interna

A background image of a doctor in a white lab coat with a stethoscope around their neck, looking down at their hands.

- **Efectos de la anticoagulación profiláctica a diferentes dosis en pacientes con neumonía hipoxémica por COVID-19. [Ensayo clínico aleatorizado ANTICOVID](#)**

- **Comparación de la eficacia y seguridad de los iSGLT2 frente a iDPP4 en pacientes con DM2 según niveles iniciales de HbA1c**

- **Eficacia del uso de estatina con estrategia de tratar para objetivo LDL versus estatina de alta intensidad desde el inicio, en pacientes con enfermedad arterial coronaria.**

[Ensayo clínico aleatorizado](#)

Effects of Standard-Dose Prophylactic, High-Dose Prophylactic, and Therapeutic Anticoagulation in Patients With Hypoxemic COVID-19 Pneumonia

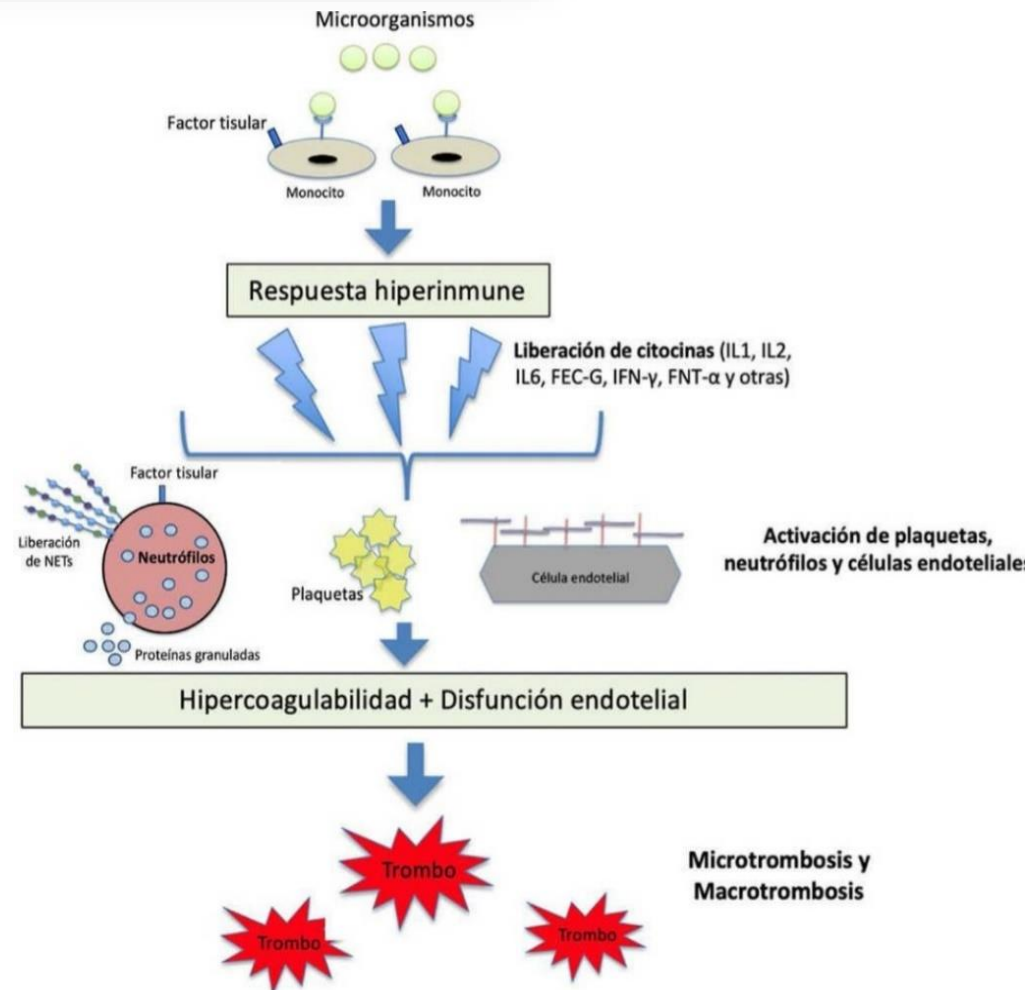
The ANTICOVID Randomized Clinical Trial

- La infección por **SARS COV2** se asocia a mayor **riesgo trombótico** debido a la liberación de *citocinas*, la *activación plaquetaria* y la *disfunción de la célula endotelial*.
- Estudios observacionales han objetivado episodios de **TROMBOSIS MACROVASCULAR** en el **10-30%** pacientes con COVID grave a pesar de recibir profilaxis con heparina a dosis estándar.
- La **TROMBOSIS MICROVASCULAR** asociada al SARS COV2 provoca disfunción en la microcirculación pulmonar y está implicada en otras disfunciones orgánicas.
- En contrapunto, el uso de heparina profiláctica a dosis altas podría aumentar el **riesgo de sangrado**.

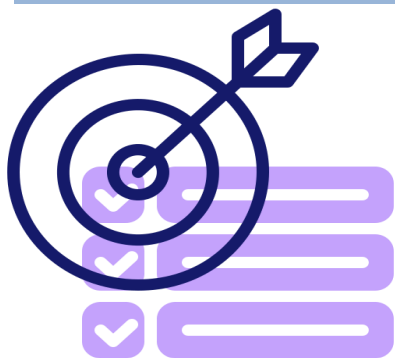
¿El aumento de dosis de heparina profiláctica en COVID grave

limita la trombosis micro y macrovascular?

¿Cuál sería la **dosis de heparina efectiva mas baja?**



OBJETIVO



- Determinar si la **heparina profiláctica a dosis altas o a dosis anticoagulante** disminuye la **mortalidad** y/o la **duración de enfermedad** en pacientes con **COVID grave** en comparación con la **heparina profiláctica a dosis estándar**
- Determinar si la **heparina profiláctica a dosis anticoagulante** supera en beneficio a las otras dosis de heparina.

VARIABLES

OUTCOME PRIMARIO

- **PROBABILIDAD DE EVOLUCIÓN FAVORABLE** a los 28 días:
 - MORTALIDAD por cualquier causa
 - Tiempo hasta la mejoría clínica (definido como mejoría de 2 puntos respecto al ingreso escala OMS)

OUTCOME SECUNDARIO

- **Eventos trombóticos (28 días):** ACV isquémico, trombosis arterial, TVP, TEP
- **Episodios de hemorragia mayor 28 días**



DISEÑO

- **ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO, abierto, multicéntrico** (23 Hospitales de Francia)
- 14 de Abril al 13 de Diciembre 2021

CRITERIOS INCLUSIÓN

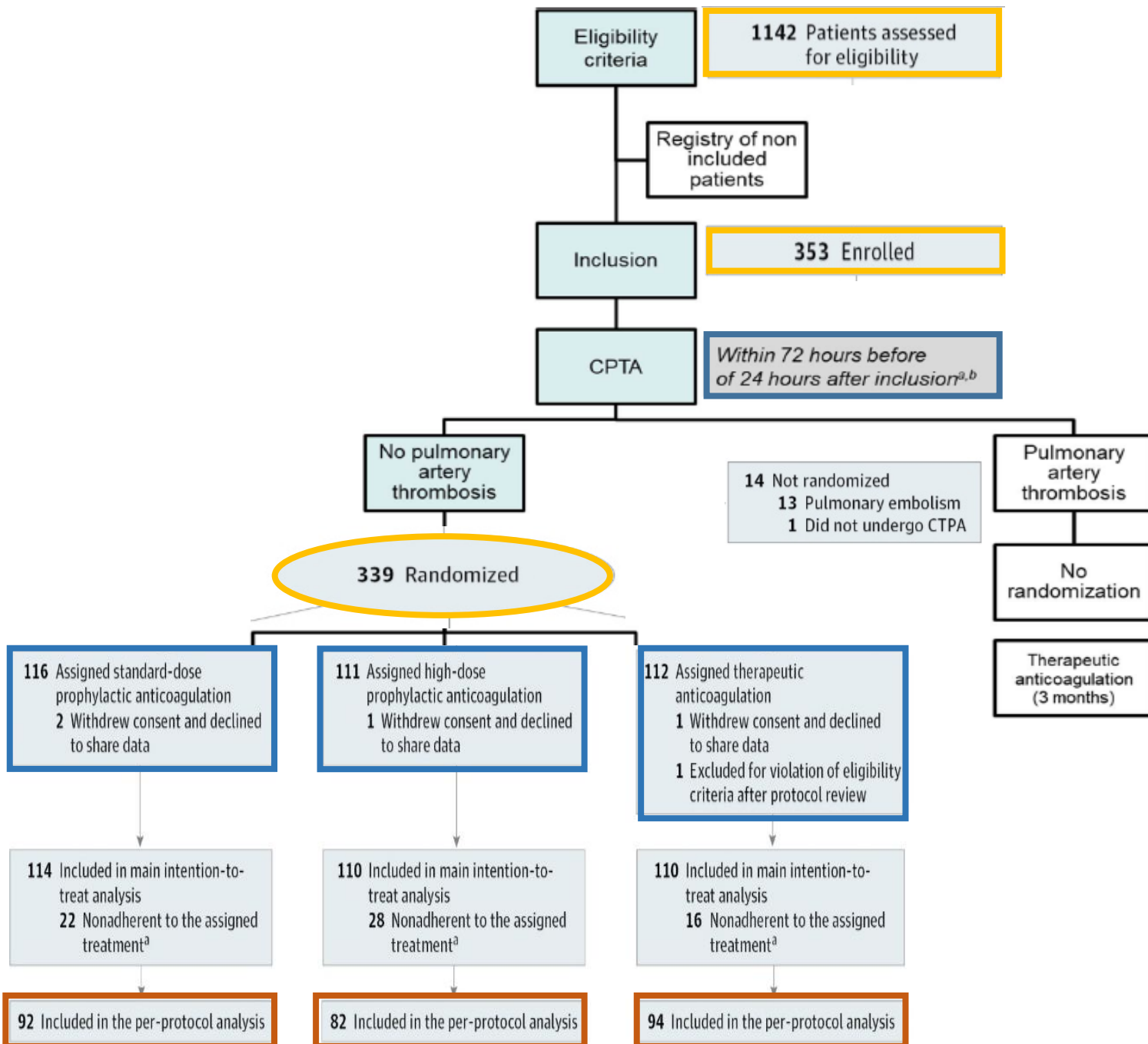
- **Pacientes >18 años hospitalizados por neumonía hipoxémica por SARS COV.2:**
 - Infiltrado RX de nueva aparición
 - *PCR SARS COV2* + en muestra de tracto respiratorio
 - Puntuación ≥ 5 escala gravedad OMS
- **Ausencia de trombosis en TAC** realizado entre 72h previas o 24 h posteriores a la inclusión en el estudio

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Ingreso **más de 72 horas** previas a la inclusión
- Peso **<40 Kg o >100 Kg**
- **TFG <30 ml/min**
- **Necesidad de terapia anticoagulante** por otra causa
- **Contraindicación de terapia anticoagulante**
(*sangrado reciente, Pla_q <50.0, Cirugía mayor reciente, alt hemostasia...*)
- **Uso crónico de O2** domiciliario
- **Embarazo o postparto** 6 semanas
- Pacientes con **pronóstico muy grave**

The WHO ordinal scale ¹

Status of patient	Description	Points
Healed	No clinical infection, negative RT-PCR for COVID-19	0
Not hospitalized	Asymptomatic with a positive RT-PCR for COVID-19	1
	Symptomatic	2
	Symptomatic, in convalescent ward	3
Hospitalised in regular ward	No oxygen therapy	4
	Oxygen by mask or nasal prongs	5
Hospitalised in Intensive care unit	Requiring nasal high-flow oxygen therapy, noninvasive mechanical ventilation, or both	6
	Invasive mechanical, PaO ₂ .FIO ₂ ≥ 150	7
	Invasive mechanical, PaO ₂ .FIO ₂ < 150 or catecholamine	8
	Requiring ECMO or dialysis	9
Death	Death	10



339 pacientes

ALEATORIZACION EN 3 GRUPOS

✓ **Heparina profiláctica a dosis estándar:**

- Enoxaparina 4.000 UI/día
- Tinzaparina 3.500 UI/día
- HNF 100 UI/Kg/día

✓ **Heparina profiláctica a dosis altas:**

- Enoxaparina 4.000 UI/12 h
- Tinzaparina 7.000 UI/día
- HNF 200 UI/Kg/día

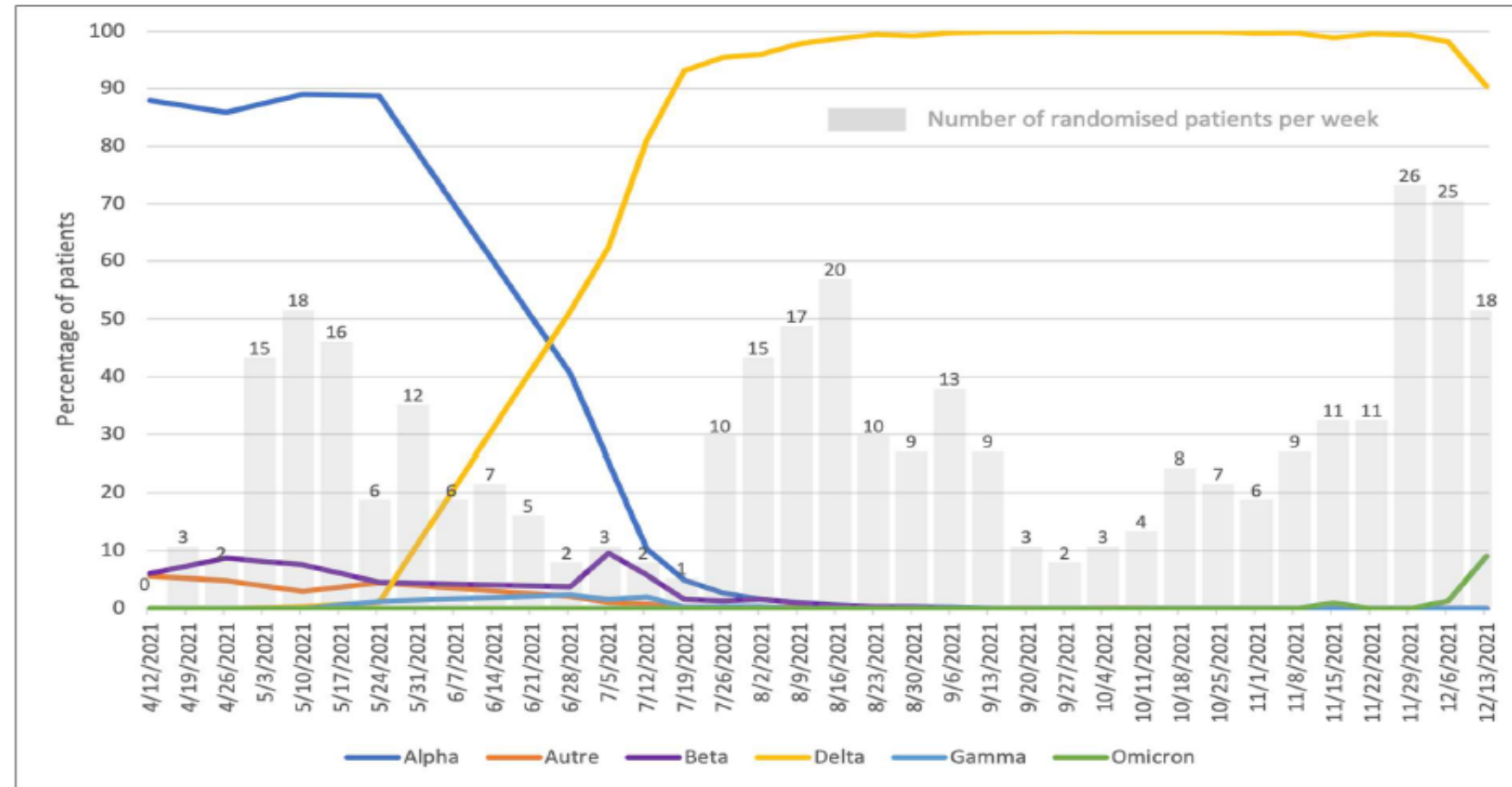
✓ **Heparina a dosis terapéutica (anticoagulante):**

- Enoxaparina 100 UI/Kg/12 h
- Tinzaparina 175 UI/Kg/día
- HNF 500 UI/Kg/día

14 días

7 eFigure 2. Proportion of Variant of Concern in France during the Study Period of Inclusion ^a

Of note, 71% of patients were included from July 19 to December 13, 2021, a period during which the variant Delta represented over 90% of the viruses sequenced in France.



^a Sequencing data from the Flash surveys of *Santé publique France* and ANRS | Emerging Infectious Diseases
Santé publique France, données EMERGEN.¹³

Table 1. Baseline Characteristics at Randomization, by Anticoagulation Study Group

Characteristic	Study group, No. (%)		
	SD-PA	HD-PA	TA
Participants, No.	114	110	110
Age, median (IQR), y	57 (50-67)	58 (49-68)	60 (53-70)
Men	71 (65)	74 (62)	84 (76)
Women	43 (38)	26 (24)	39 (35)
Body weight, median (IQR), kg	82 (74-90)	80 (74-90)	80 (70-89)
BMI, median (IQR)	27 (25-31)	28 (25-30)	28 (25-31)
Symptom duration, median (IQR), d			
Before hospitalization	8 (6-10)	7 (6-9) [n = 109]	8 (5-10)
Before randomization	10 (8-12)	10 (8-13)	9 (7-12)
Comorbidities			
Hypertension	29 (25)	34 (31)	42 (38)
Diabetes	19 (17)	16 (14)	26 (24)
COPD	4 (3)	4 (4)	4 (4)
Coronary artery disease	4 (3)	2 (2)	8 (7)
Chronic heart failure	1 (<1)	2 (2)	0
Chronic kidney disease	5 (4)	2 (2)	0
Cirrhosis	1 (<1)	1 (<1)	0
History of venous thrombotic event	2 (2)	1 (<1)	2 (2)
History of arterial thrombotic event	2 (2)	1 (<1)	2 (2)
History of substantial bleeding	0	1 (<1)	0
Active cancer	10 (9)	4 (4)	11 (10)
SOFA, median (IQR) ^a	3 (3-4)	4 (3-5)	4 (3-4)

**339 pacientes ingresados por
Neumonía hipoxémica por
SARS COV2**

- Edad media **58.4 años**
- Mayoría **hombres (67.5%)**
- **Sobrepeso (IMC 27.6)**

- **Comorbilidades asociadas :**
-HTA (25-38%)
-Diabetes (14-24%)

Table 1. Baseline Characteristics at Randomization, by Anticoagulation Study Group						
Characteristic	Study group, No. (%)					
	SD-PA		HD-PA		TA	
Laboratory parameters						
PaO ₂ /FiO ₂ ratio						
No.	93		95		91	
Median (IQR)	115 (82-158)		112 (77-159)		107 (75-154)	
Bilirubin, μmol/L						
No.	95		94		84	
Median (IQR)	8 (6-12)		8 (7-12)		9 (6-12)	
Platelet count, 10 ⁹ /L						
No.	106		102		105	
Median (IQR)	237 (189-311)		239 (186-329)		241 (205-298)	
Creatinine, μmol/L						
No.	108		104		101	
Median (IQR)	68 (58-84)		72 (59-86)		64 (56-84)	
Prothrombin level						
No.	91		91		89	
Median (IQR)	92 (82-100)		87 (80-96)		88 (78-96)	
D-dimer, median (IQR), ng/mL ^b						
	1020 (700-1725)		1043 (760-2000)		1194 (710-1730)	
>3000 ng/mL ^b	14 (12)		11 (10)		12 (11)	
Affected lung parenchyma, % ^c						
No.	113		110		109	
Median (IQR)	50 (50-75)		50 (40-75)		50 (30-70)	
Medication						
Glucocorticoid	103 (90)		105 (95)		100 (91)	
Hydroxychloroquine	0		1 (<1)		1 (<1)	
Remdesivir	1 (<1)		0		1 (<1)	
Tocilizumab	29 (25)		27 (24)		28 (25)	
ICU admission	101 (89)		101 (92)		97 (88)	
Respiratory support						
Mask/nasal catheter	28 (25)		23 (21)		26 (24)	
High-flow oxygen	68 (60)		67 (61)		68 (62)	
Noninvasive mechanical ventilation	8 (7)		8 (7)		6 (5)	
Invasive mechanical ventilation	10 (9)		12 (11)		10 (9)	
Vasopressor	5 (4)		4 (4)		2 (2)	

TRATAMIENTO RECIBIDO:
- *Glucocorticoide* 90-95%
- *Tocilizumab* 25%

89% Ingreso en UCI
60% preciso O2 alto flujo

Table 2. Outcomes of SD-PA, HD-PA, and TA Among Patients With Hypoxemic COVID-19 Pneumonia, at Day 28

Outcome	No. (%)			HD-PA vs SD-PA		TA vs SD-PA		TA vs HD-PA	
	SD-PA (n = 114)	HD-PA (n = 110)	TA (n = 110)	Absolute difference (95% CI)	P value	Absolute difference (95% CI)	P value	Absolute difference (95% CI)	P value
Primary outcome									
Probability of a more favorable outcome, effect size (95% CI), % ^a	NA ^b	NA ^b	NA ^b	47.3 (39.9 to 54.8)	.48	50.9 (43.4 to 58.3)	.82	53.5 (45.8 to 60.9)	.37
Efficacy outcomes									
All-cause death	16 (14)	13 (12)	14 (13)	-2.2 (6.6 to -11.0)	.69	-1.3 (7.6 to -10.2)	.85	0.9 (9.6 to -7.8)	> .99
Time to clinical improvement, d ^e	8 (5-13)	9 (6-14)	8 (5-14)	0.0 (2.0 to -1.0)	.81	-1.0 (1.0 to -2.0)	.52	-1.0 (1.0 to -2.0)	.37

LA MORTALIDAD a 28 días
fue similar en los 3 grupos de tratamiento

EL TIEMPO HASTA LA MEJORÍA CLÍNICA
fue similar en los 3 grupos de tratamiento

NO HUBO DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS

Heparina a altas dosis VS dosis estándar

Heparina a dosis anticoagulante VS heparina alta dosis/dosis estándar

NO DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS
EN LA **PROBABILIDAD DE EVOLUCIÓN FAVORABLE**
ENTRE LOS 3 GRUPOS DE TRATAMIENTO

Table 2. Outcomes of SD-PA, HD-PA, and TA Among Patients With Hypoxemic COVID-19 Pneumonia, at Day 28

Outcome	No. (%)			HD-PA vs SD-PA		TA vs SD-PA		TA vs HD-PA	
	SD-PA (n = 114)	HD-PA (n = 110)	TA (n = 110)	Absolute difference (95% CI)	P value	Absolute difference (95% CI)	P value	Absolute difference (95% CI)	P value
Efficacy outcomes									
Composite thrombotic event ^c	23 (20) ^d	6 (5)	6 (5)	-14.8 (-6.2 to -23.2)	.001	-14.7 (-6.2 to -23.2)	.001	0.0 (6.0 to -6.0)	> .99
Venous thrombosis	20 (18)	5 (5)	4 (4)	-13.0 (-5.0 to -21.0)	.002	-13.9 (-6.1 to -21.7)	.001	-0.9 (4.3 to -6.1)	> .99
DVT (including CVC-related)	7 (6)	2 (2)	1 (1)	-4.3 (0.7 to -9.4)	.17	-5.2 (-0.5 to -10.0)	.07	-0.9 (2.2 to -4.0)	> .99
Pulmonary artery thrombosis	15 (13)	3 (3)	3 (3)	-10.4 (-3.5 to -17.3)	.006	-10.4 (-3.5 to -17.3)	.006	0.0 (4.3 to -4.3)	> .99
Arterial thrombosis	5 (4)	1 (1)	2 (2)	-3.5 (0.7 to -7.6)	.21	-2.6 (1.9 to -7.1)	.45	0.9 (4.0 to -2.2)	> .99
Safety outcomes									
Major bleeding ^j	3 (3)	4 (4)	4 (4)	1.0 (5.6 to -3.6)	.72	1.0 (5.6 to -3.6)	.72	0.0 (4.9 to -4.9)	> .99
Efficacy and safety outcomes									
Net clinical outcome ^k	34 (30)	18 (16)	22 (20)	-13.5 (-2.6 to -24.3)	.02	-9.8 (1.4 to -21.1)	.12	3.6 (13.8 to -6.5)	.60

Menos eventos trombóticos
en los grupos tratado con *heparina a dosis alta y dosis anticoagulante*
que en los tratados con *dosis estándar*

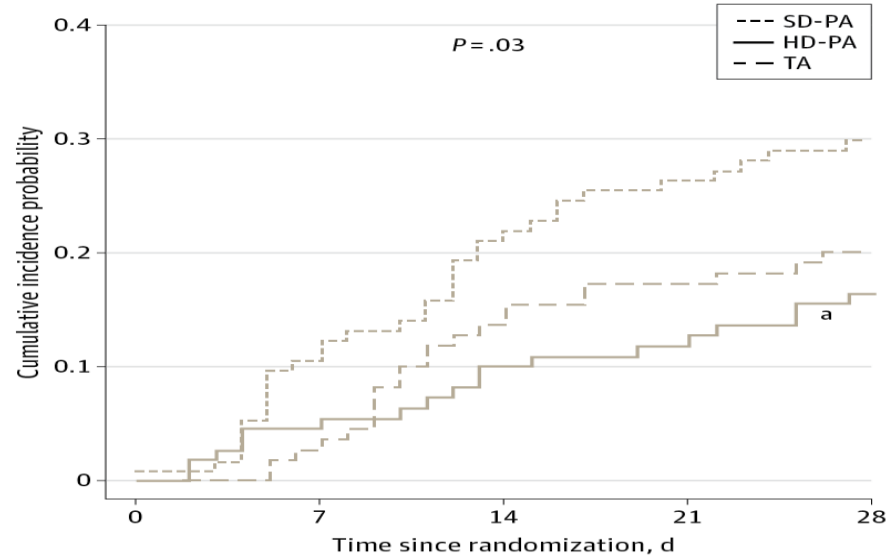
REDUCCIÓN SIGNIFICATIVA DEL RIESGO DE TROMBOSIS
(4 veces menos) EN ESTOS GRUPOS

NO REDUCCIÓN SIGNIFICATIVA DEL RIEGO DE TROMBOSIS
en los tratados con *dosis anticoagulante frente a dosis alta de heparina*

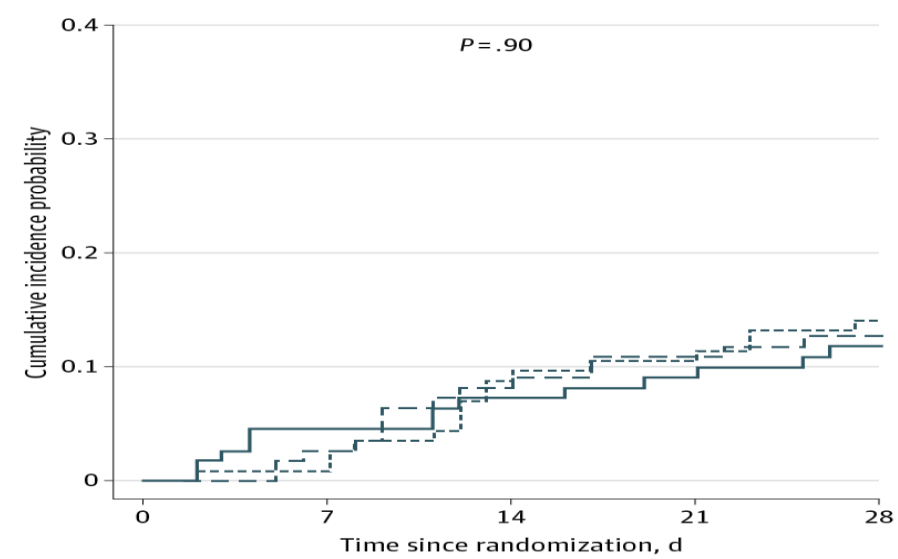
NO DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS *EN SANGRADO MAYOR*
ENTRE LOS 3 GRUPOS DE TRATAMIENTO

EL RESULTADO CLINICO NETO
(MORTALIDAD + SANGRADOS+ TROMBOSIS)
SE REDUJO DE FORMA SIGNIFICATIVA
en los tratados con *dosis alta de heparina vs dosis estándar*

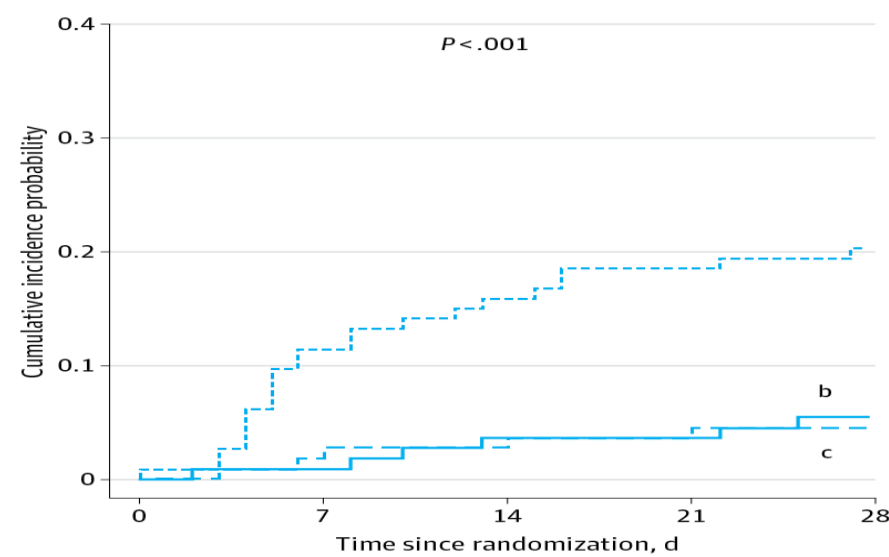
NO reducción SIGNIFICATIVA en los grupos tratados
con *dosis anticoagulante*

A Net clinical outcome

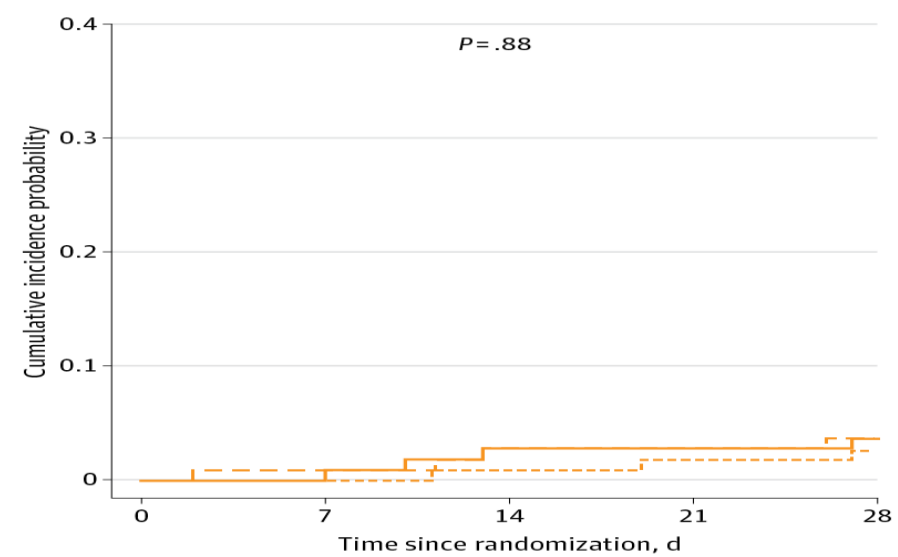
Cumulative events					
SD-PA	1	14	25	30	34
HD-PA	0	6	11	14	18
TA	0	4	17	19	22

B Death

Cumulative events					
SD-PA	0	3	11	13	16
HD-PA	0	5	8	11	13
TA	0	3	10	12	14

C Thrombosis

Cumulative events					
SD-PA	1	13	18	21	23
HD-PA	0	1	4	4	6
TA	0	3	4	5	6

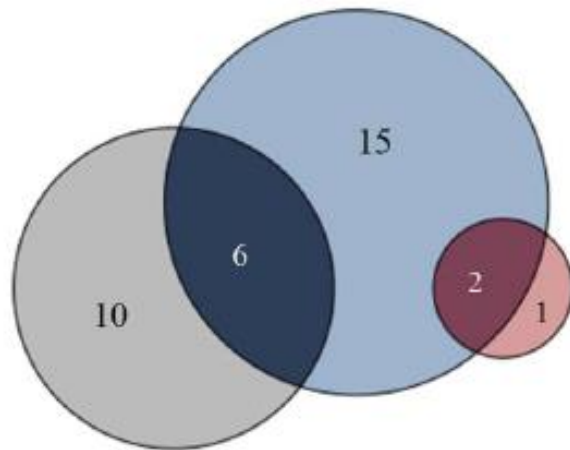
D Major bleeding

Cumulative events					
SD-PA	0	0	1	2	3
HD-PA	0	1	3	3	4
TA	0	1	3	3	4

9 eFigure 4: Net Clinical Outcome

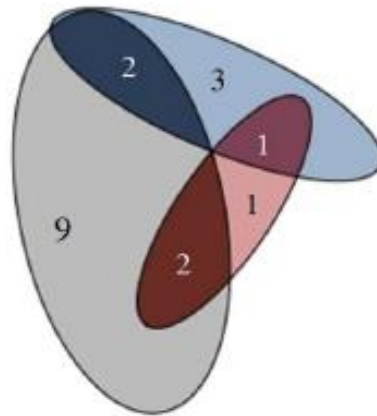
A. Standard dose-prophylactic anticoagulation

34 patients with ≥ 1 event / 114 (30%)



B. High dose-prophylactic anticoagulation

18 patients with ≥ 1 event / 110 (16%)



C. Therapeutic anticoagulation

22 patients with ≥ 1 event / 110 (20%)

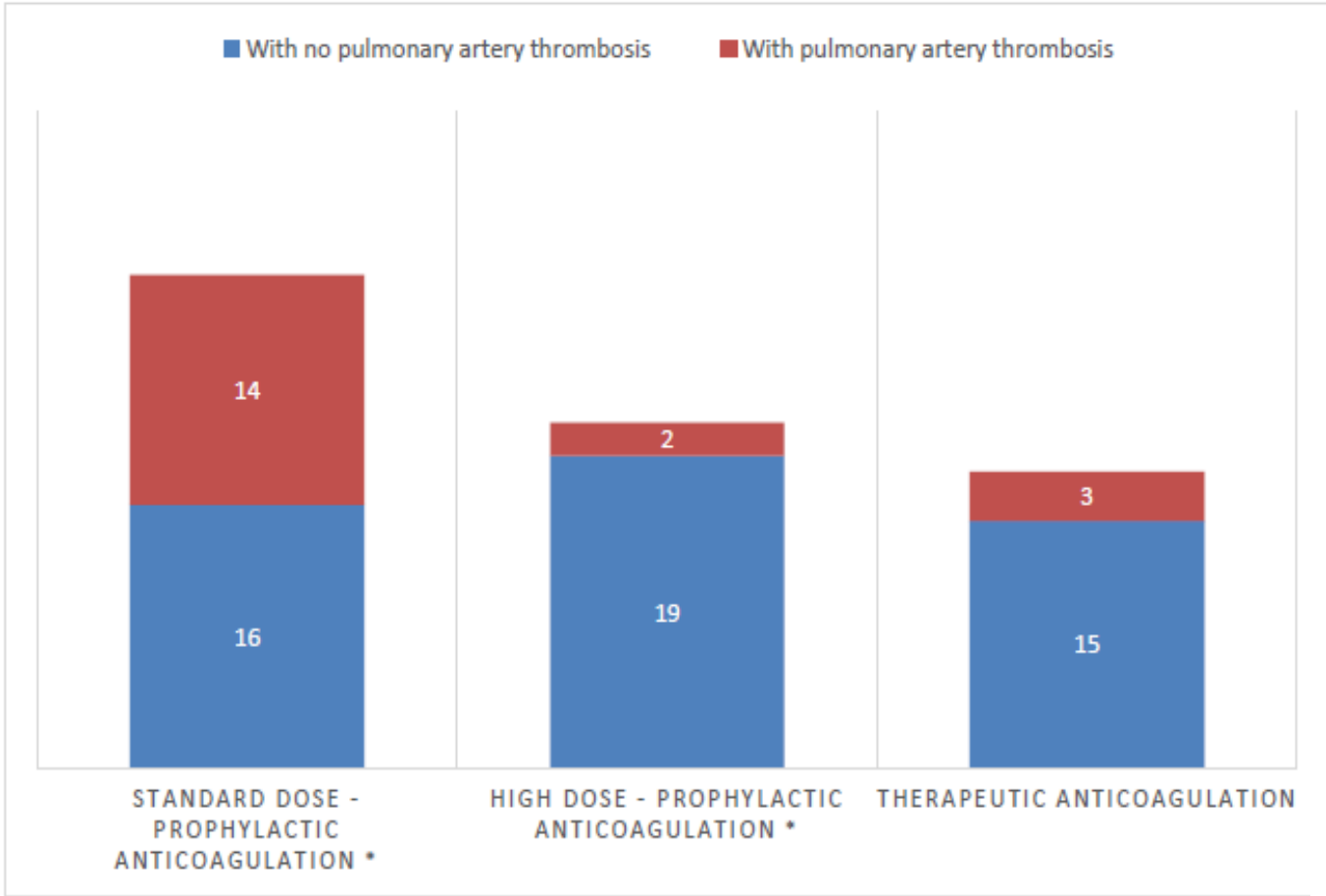


● Death ● Thrombosis ● Major bleeding

MEJOR RESULTADO CLINICO NETO
(MORTALIDAD+TROMBOSIS+HEMORRAGIA)
en los pacientes tratados con dosis alta de Heparina

Euler diagrams showing the overlapped numbers of patients with thrombotic event, ISTH-defined major bleeding, and all-cause death of the three randomised groups (upper panels). Euler diagrams are Venn diagrams showing only the required intersections, not all (even empty ones). The circles or ellipses areas in the diagrams are proportional to the input.

8 eFigure 3 Computed Tomography with Pulmonary Angiogram Screening for Thrombosis Performed from Randomization to Day 28



- Se realizó TAC-TEP a 69 pacientes (21%) por empeoramiento clínico, de función respiratoria o elevación de Dímero D
- El TEP fue significativamente mayor en el grupo tratado con heparina profiláctica a dosis baja
- La mayoría de los TEP fueron de arteria principal o lobar y bilaterales

13 eTable 4. Anatomical Localization of Adjudicated Pulmonary Artery Thrombosis

Parameters	No. (%)		
	SD-PA (n=15)	HD-PA (n=3)	TA (n=3)
Pulmonary artery thrombosis ^a			
Sub segmental or segmental	5 (36) [n=14]	1 (50) [n=2]	2 (67)
Lobar or truncular	9 (64) [n=14]	1 (50) [n=2]	1 (33)
Unilateral	4 (29) [n=14]	2 (100) [n=2]	2 (67)
Bilateral	10 (71) [n=14]	0 [n=2]	1 (33)
Right ventricular dilatation	2 (13)	1 (33)	1 (33)

Abbreviations: HD-PA=High dose prophylactic anticoagulation. SD-PA=standard dose prophylactic anticoagulation. TA=therapeutic anticoagulation.

ANALISIS SUBGRUPOS

15 eTable 6. Intention-to-treat and Subgroup Analysis of the Primary Outcome ^a

	HD-PA % (95% CI)	SD-PA % (95% CI)	P- value	TA % (95% CI)	SD-PA % (95% CI)	P- value	TA % (95% CI)	HD-PA % (95% CI)	P- value
Intention-to-treat population	47.3 (39.9 to 54.8)	52.7 (45.2 to 60.1)	0.48	50.9 (43.4 to 58.3)	49.1 (41.7 to 56.6)	0.82	53.5 (45.8 to 60.9)	46.5 (39.1 to 54.2)	0.37
ICU hospitalised at randomisation									
Yes	46.8 (39.0 to 54.7)	53.2 (45.3 to 61.0)	0.40	48.0 (40.1 to 56.0)	52.0 (44.0 to 59.9)	0.62	51.1 (43.1 to 59.0)	48.9 (41.0 to 56.9)	0.80
No	58.1 (34.5 to 78.2)	41.9 (21.8 to 65.5)	0.52	67.2 (44.7 to 83.3)	32.8 (16.7 to 55.3)	0.13	60.7 (36.7 to 80.0)	39.3 (20.0 to 63.3)	0.40
Body-mass index, kg/m ²									
>30	45.2 (32.2 to 59.0)	54.8 (41.0 to 67.8)	0.50	55.1 (41.9 to 67.5)	44.9 (32.5 to 58.1)	0.45	59.6 (45.6 to 72.0)	40.4 (28.0 to 54.4)	0.18
≤30	48.1 (39.3 to 57.0)	51.9 (43.0 to 60.7)	0.68	48.2 (39.3 to 57.3)	51.8 (42.7 to 60.7)	0.71	50.3 (41.3 to 59.3)	49.7 (40.7 to 58.7)	0.95
D-dimer level, ng/L ^b									
> 3000	55.2 (33.5 to 74.9)	44.8 (25.1 to 66.5)	0.66	51.8 (31.1 to 71.8)	48.2 (28.2 to 68.9)	0.88	42.4 (22.8 to 65.2)	57.6 (34.8 to 77.2)	0.54
≤ 3000	46.5 (38.7 to 54.5)	53.5 (45.5 to 61.3)	0.39	51.1 (43.1 to 59.0)	48.9 (41.0 to 56.9)	0.79	54.5 (46.5 to 62.3)	45.5 (37.7 to 53.5)	0.27
Invasive mechanical ventilation									
Yes	60.8 (37.1 to 79.9)	39.2 (20.1 to 62.9)	0.39	63.0 (38.0 to 82.1)	37.0 (17.9 to 62.0)	0.32	51.3 (29.1 to 72.8)	48.8 (27.2 to 70.9)	0.92
No	46.0 (38.3 to 54.0)	54.0 (46.0 to 61.7)	0.32	49.9 (42.1 to 57.7)	50.1 (42.3 to 57.9)	0.98	53.7 (45.6 to 61.5)	46.3 (38.5 to 54.4)	0.37

**RESULTADOS
SIMILARES
OUTCOME PRIMARIO
EN TODOS
LOS SUBGRUPOS**

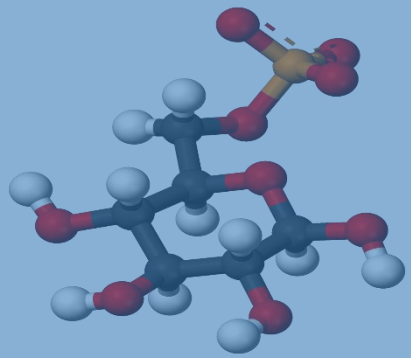
Abbreviations: SD-PA=Standard dose prophylactic anticoagulation. HD-PA=High dose prophylactic anticoagulation. TA=Therapeutic anticoagulation.

^a Probability of more favourable outcome, also known as the probabilistic index, is the estimated probability that a patient randomly selected from one randomised arm will have a more favourable outcome than a patient randomly selected from the other arm.

^b D-dimer upper limit of the normal range was 500 ng/ml.

CONCLUSIONES:

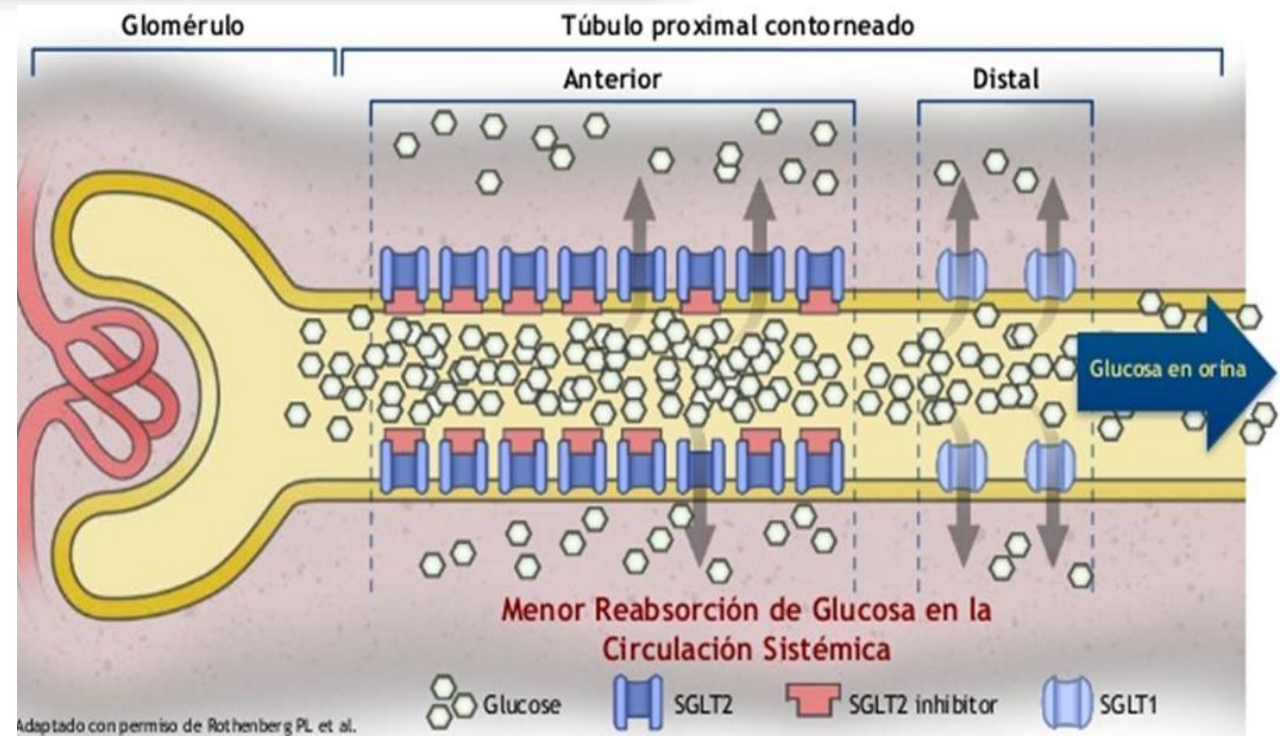
- ❑ En este estudio de pacientes hospitalizados por neumonía grave COVID+ el tratamiento con **heparina a dosis altas o dosis anticoagulante** durante 14 días **NO MEJORA LA MORTALIDAD NI EL TIEMPO DE RESOLUCION DE ENFERMEDAD** respecto al uso de heparina a dosis estándar.
 - El aumento de dosis de anticoagulación profiláctica no produce beneficio en supervivencia ni acorta el tiempo hasta la mejoría clínica.
- ❑ Sin embargo, el uso de **heparina a dosis alta SI PROPORCIONA MEJOR BENEFICIO NETO** impulsado fundamentalmente por **REDUCIR 4 VECES RIESGO DE TROMBOSIS** (principalmente TVP y TEP) en comparación con heparina a dosis estándar, **SIN AUMENTAR EL RIESGO DE HEMORRAGIA**.
 - La **dosis anticoagulante de heparina** no proporciona beneficio adicional en cuanto a **riesgo trombótico** en comparación con la dosis alta de heparina
 - El uso de heparina a dosis alta parece la dosis efectiva más baja para prevenir trombosis en pacientes con neumonía grave COVID+



Comparing Effectiveness and Safety of SGLT2 Inhibitors vs DPP-4 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes and Varying Baseline HbA_{1c} Levels



- La inhibición del **co-transportador sodio/glucosa** del Túbulo CP mediada por ISGLT2 aumenta la **excreción urinaria de glucosa y la natriuresis** → **DIURESIS OSMÓTICA**
- El efecto **glucosúrico, diurético y natriurético** conlleva una **depleción de volumen** que beneficia a los pacientes con ICC pero a su vez podría desencadenar los **efectos adversos** conocidos de los ISGLT2: *Infecciones genitales micóticas, hipotensión con riesgo de caídas y fracturas, CAD, isquemia por hipoperfusión...*
- El efecto beneficioso de ISGLT2 podría ser más marcado en pacientes con glucemias mas elevadas (**diabetes peor controlada**) y en contrapunto, en estos pacientes podría haber mayor incidencia de efectos adversos



¿La efectividad y la seguridad de *ISGLT2* se vería afectada por el nivel de HbA_{1c} del paciente?



OBJETIVO

Comparar la **eficacia** y la **seguridad** de **ISGLT2 frente a IDPP4** en adultos con Diabetes tipo2 en la población general y según **diferentes niveles de HbA1c**.

VARIABLES

Variables EFECTIVIDAD

PRIMARIAS:

- **MACE** (Ictus isquémico/IAM/Mortalidad por cualquier causa)
- **Hospitalización por ICC**

SECUNDARIAS:

- Ictus isquémico
- IAM
- Mortalidad por cualquier causa

Variables SEGURIDAD

- Fractura mayor (no vertebral)
- Caída seria
- Infección área genital
- Hipovolemia
- CAD
- Fracaso renal agudo
- Amputación MMII por isquemia



DISEÑO

- Base de datos de Seguros de Salud de EEUU (*Optum Clinformatics Data Mart Database*) con cobertura en todo el territorio, incluyendo Planes *Medicare*

CRITERIOS INCLUSIÓN

- Pacientes >18 años Diabetes tipo 2
- Inicio *ISGLT2* o *DDP4* entre 01 Abril 2013 y el 30 de Junio 2021:
 - *ISGLT2*: *Canaglifozina, Dapaglifozina, Empaglifozina, Ertuglifozina*
 - *IDPP4*: *Alogliptina, Saxagliptina, Linagliptina, Sitagliptina*
- No haber recibido estos fármacos en los últimos 3 meses
- Tener una determinación HbA1c dentro de los 3 meses previos al inicio de tratamiento

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Diabetes tipo1, Diabetes secundaria o gestacional
- Neoplasias malignas
- ERC etapa terminal
- Hemodiálisis
- Institucionalizados en los 6 meses previos
- Uso de combinaciones de *ISGLT2* ó *DPP4* con otros ADO

- Se utiliza IDPP4 como comparador por su uso frecuente como fármaco de 2º línea en DM2, tener coste similar a ISGLT2 pero diferente mecanismo de acción que no implica diuresis osmótica y depleción de volumen y no estar asociado a beneficio en arteriosclerosis CV

903 430 Patients initiating SGLT2 or DPP-4 inhibitors between April 2013 and June 2021 and with ≥ 365 d of continuous plan enrollment prior to cohort entry date

758 816 Patients excluded

640 732 Use of index drugs within 365 d before cohort entry

808 Use of both index drugs on cohort entry

17 Aged < 18 y at cohort entry

49 Age or sex missing

82 583 No HbA_{1c} laboratory result recorded within 90 d before or on cohort entry

847 No type 2 diabetes diagnosis

400 End-stage kidney disease, dialysis, or kidney transplant

5540 Cancer (except nonmelanoma)

1429 Type 1 diabetes

1309 Secondary or gestational diabetes

709 Nursing home stay before cohort entry

23 850 No creatinine value recorded at baseline

543 Did not begin follow-up

144 614 Eligible adult patients with type 2 diabetes initiating SGLT2 (n = 60 523) or DPP-4 (n = 84 091) inhibitors

HbA_{1c}
<7.5%

HbA_{1c}
7.5-9%

HbA_{1c}
>9%

44 099 Eligible patients with HbA_{1c} value <7.5%

52 986 Eligible patients with HbA_{1c} value between 7.5% and 9%

47 529 Eligible patients with HbA_{1c} value >9%

24 052 1:1 PS-matched patients with HbA_{1c} <7.5% initiating SGLT2 or DPP-4 inhibitors

32 290 1:1 PS-matched patients with HbA_{1c} between 7.5% and 9% initiating SGLT2 or DPP-4 inhibitors

30 932 1:1 PS-matched patients with HbA_{1c} >9% initiating SGLT2 or DPP-4 inhibitors

87 274 1:1 PS-matched patients with type 2 diabetes initiating SGLT2 (n = 43 637) or DPP-4 (n = 43 637) inhibitors

144.614 pacientes

- **42% DPP4 vs 58% ISGLT2**
- Edad media 62 años
- 54% Varones
- 6.7% ERC moderada-avanzada
- 8.7% antecedente infección genital micótica
- 0.7% antecedentes de fractura
- 2.1% Antecedentes de caída
- 15% Tratados con Insulina

El grupo tratado con ISGLT2:

- Más jóvenes
- Más obesidad
- Menos ERC/Nefropatía diabética
- Mejor TFG
- Tratados con más de 1 fármaco (AGLP-1 ó Insulina)

Se **emparejan** (ISGLT2)**1:1** (DPP4)
por puntaje de propensión

87.274 pacientes

Seguimiento medio 240 días

Figure 2. Primary and Secondary Effectiveness Outcomes in 1:1 Propensity Score-Matched Patients Initiating SGLT2 Inhibitor vs DPP-4 Inhibitor Therapy Stratified by HbA_{1c} Levels

	SGLT2 inhibitor events, No. (IR/1000 PY)	DPP-4 inhibitor events, No. (IR/1000 PY)	RD/1000 PY (95% CI)	HR (95% CI)	SGLT2 inhibitor vs DPP-4 inhibitor, relative scale		P value for homogeneity
					Favors SGLT2	Favors DPP-4	
Primary effectiveness outcomes							
Modified MACE ^a							
Subgroup HbA _{1c} <7.5% (n= 24 052)	119 (14.31)	139 (17.04)	-2.73 (-6.56 to 1.10)	0.84 (0.66 to 1.07)		.91	
Subgroup HbA _{1c} 7.5%-9% (n= 32 290)	182 (16.3)	205 (18.6)	-2.33 (-5.81 to 1.15)	0.88 (0.72 to 1.07)			
Subgroup HbA _{1c} >9% (n= 30 932)	199 (20.5)	224 (24.95)	-4.45 (-8.79 to -0.12)	0.83 (0.68 to 1.00)			
Overall population (n= 87 274)	500 (17.13)	568 (20.18)	-3.02 (-5.23 to -0.80)	0.85 (0.75 to 0.95)			
Hospitalization for HF							
Subgroup HbA _{1c} <7.5% (n= 24 052)	37 (4.44)	75 (9.18)	-4.74 (-7.27 to -2.22)	0.48 (0.33 to 0.72)		.95	
Subgroup HbA _{1c} 7.5%-9% (n= 32 290)	37 (3.3)	84 (7.61)	-4.31 (-6.25 to -2.37)	0.44 (0.30 to 0.64)			
Subgroup HbA _{1c} >9% (n= 30 932)	34 (3.48)	69 (7.65)	-4.17 (-6.32 to -2.02)	0.47 (0.31 to 0.71)			
Overall population (n= 87 274)	108 (3.68)	228 (8.08)	-4.37 (-5.62 to -3.12)	0.46 (0.35 to 0.57)			

MACE

Descenso 15% riesgo en los tratados con *ISGLT2* vs *DPP4* (HR 0.85)
estimado en 3 eventos menos por 1.000 pac/año

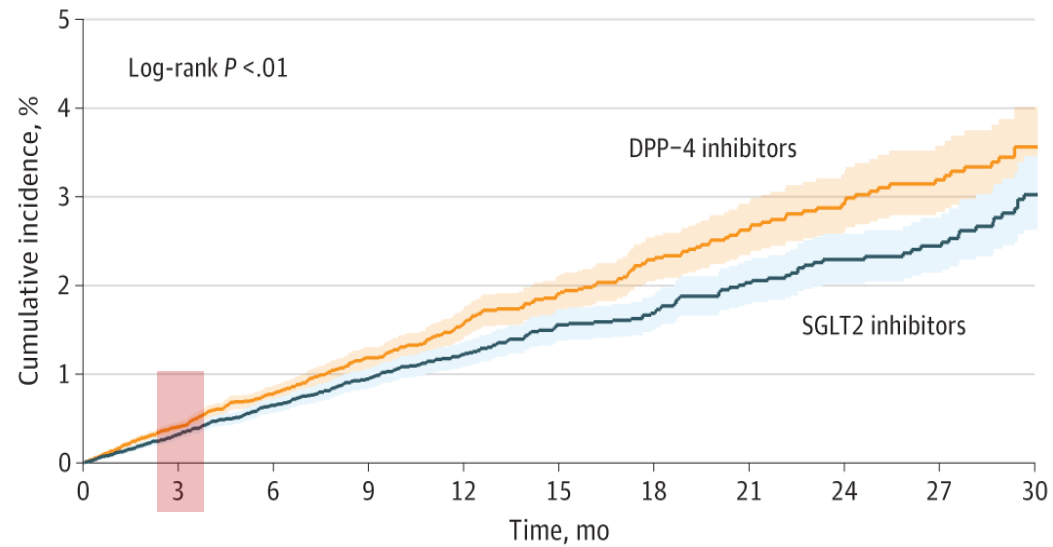
EN ANÁLISIS MACE POR *SUBGRUPOS DE HbA1c*
NO HUBO DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ENTRE LOS GRUPOS

HOSPITALIZACION ICC

Descenso 54% riesgo en los tratados con *ISGLT2* vs *DPP4* (HR 0.46)
estimado en 4.3 eventos menos por 1.000 pac/año

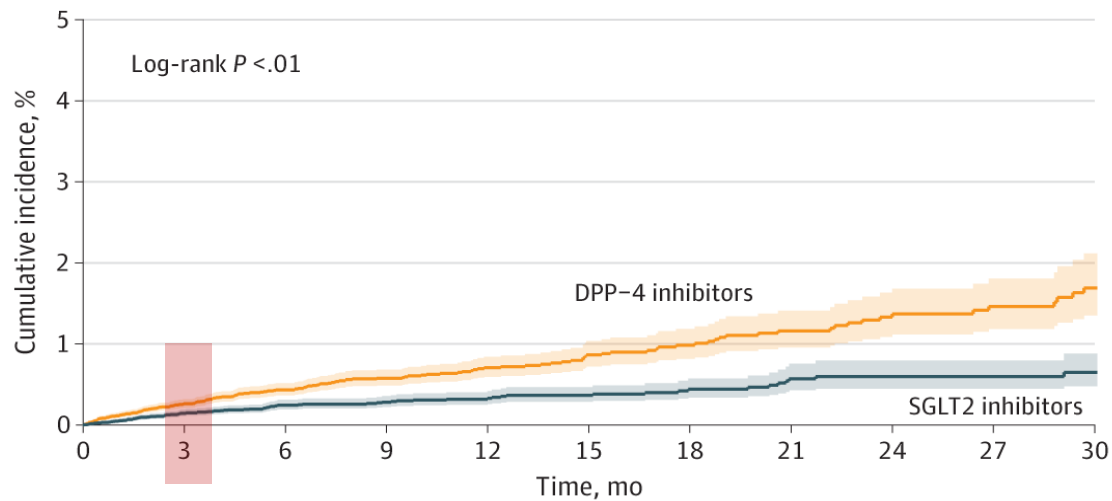
RESULTADO SIMILAR DE REDUCCION DEL RIESGO DE ICC
EN LOS 3 *SUBGRUPOS DE HbA1c*

A Modified MACE



No. at risk											
DPP-4 inhibitors	43637	29568	17256	11306	7917	5800	4297	3311	2617	2042	1616
SGLT2 inhibitors	43637	28946	17422	11816	8555	6292	4749	3719	2928	2294	1775

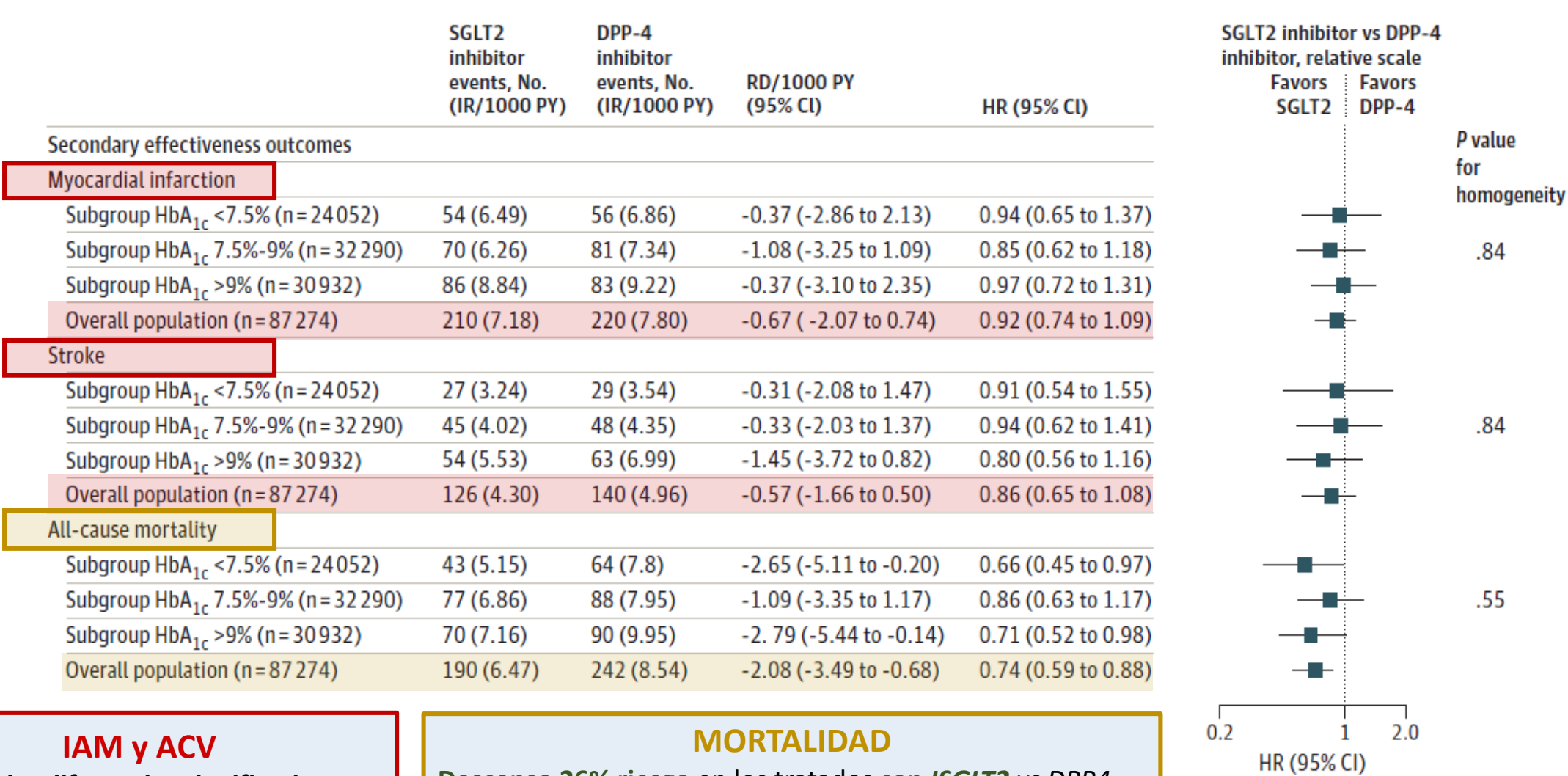
B HHF



No. at risk											
DPP-4 inhibitors	43637	29582	17280	11326	7941	5820	4314	3328	2628	2055	1624
SGLT2 inhibitors	43637	28973	17457	11847	8583	6325	4777	3740	2947	2303	1786

Beneficio de **ISGLT2**
a partir del 3º mes de tratamiento

Figure 2. Primary and Secondary Effectiveness Outcomes in 1:1 Propensity Score–Matched Patients Initiating SGLT2 Inhibitor vs DPP-4 Inhibitor Therapy Stratified by HbA_{1c} Levels



IAM y ACV

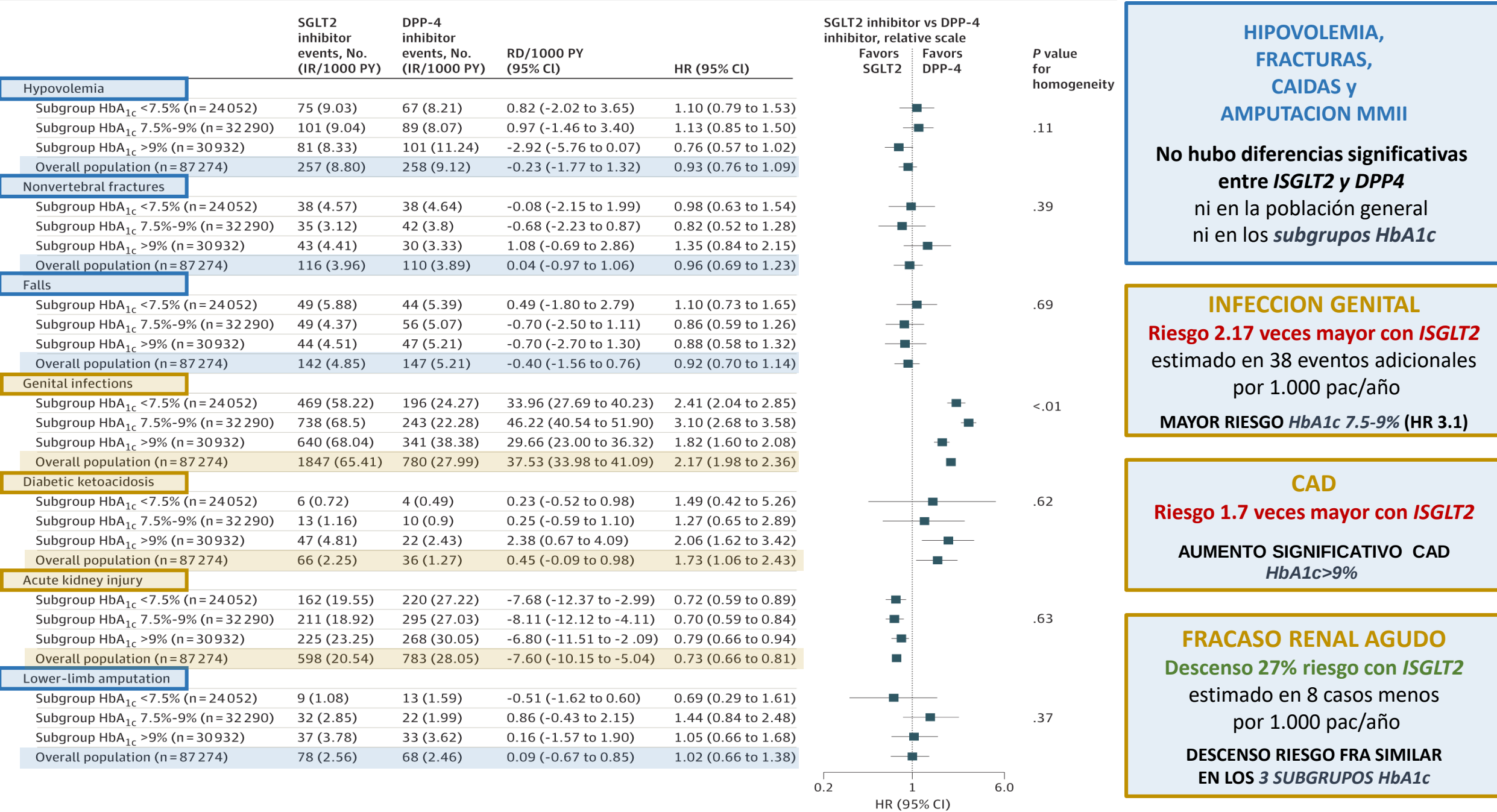
No hubo diferencias significativas entre *ISGLT2* y *DPP4* ni en la población general ni en los *subgrupos HbA_{1c}*

MORTALIDAD

Descenso 26% riesgo en los tratados con *ISGLT2* vs *DPP4* (HR 0.76), estimado en 2 muertes menos por 1.000 pac/año

DESCENSO MORTALIDAD SIGNIFICATIVO
HbA_{1c}>9% como en HbA_{1c}<7.5%

Figure 4. Safety Outcomes in 1:1 Propensity Score-Matched Patients Initiating SGLT2 Inhibitor vs DPP-4 Inhibitor Therapy Stratified by HbA_{1c} Levels



CONCLUSIONES:

- ❑ En este estudio de pacientes con **DM-2**, el uso de **ISGLT2** se asoció a un reducción del riesgo del compuesto MACE (15%), **ICC** (54%), **mortalidad** (26%) y **fracaso renal agudo** (27%) en comparación con *IDPP4*

- La eficacia de ISGLT2 no varía de forma significativa en función del nivel de HbA1c:
beneficio independiente del grado de control glucémico del paciente

- ❑ El uso de **ISGLT2** se asoció de forma significativa a un **aumento del riesgo de infecciones genitales (2.17 veces mayor) y CAD (1.7 veces mayor)** en comparación con *IDPP4*.

- ❑ La incidencia de otros efectos adversos asociados a depleción de volumen (**caídas, fracturas, amputación MMII**) fueron similares en *ISGLT2* y *DDP4*

- No se objetiva un incremento significativo del riesgo de efectos adversos en pacientes con Diabetes mal controlada (HbA1c>9%), **a excepción de CAD**, por lo que estos pacientes **podrían beneficiar del uso de ISGLT2 sin aumento adicional del riesgo de efectos adversos**



JAMA | Original Investigation

Treat-to-Target or High-Intensity Statin in Patients With Coronary Artery Disease A Randomized Clinical Trial



- En pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC), algunas guías recomiendan iniciar desde el principio **estatina de alta intensidad** para conseguir ↓ 50% en LDL-c, y mantenerla sin una meta determinada LDL-c

ENFOQUE ALTERNATIVO

Estatina de intensidad moderada y titular dosis hasta conseguir un **objetivo LDL-c** determinado para estos pacientes
“TRATAR PARA OBJETIVO” (treat-to-target)

ESTATINAS: ALTA-MODERADA-BAJA INTENSIDAD

High-Intensity Statin Therapy	Moderate-Intensity Statin Therapy	Low-Intensity Statin Therapy
Reducción LDL-c $\geq$ 50%	Reducción LDL-c 30-50%	Reducción LDL-c < 30%
Atorvastatin (40†)–80 mg Rosuvastatin 20 (40) mg	Atorvastatin 10 (20) mg Rosuvastatin (5) 10 mg Simvastatin 20–40 mg† Pravastatin 40 (80) mg Lovastatin 40 mg Fluvastatin XL 80 mg Fluvastatin 40 mg bid Pitavastatin 2–4 mg	Simvastatin 10 mg Pravastatin 10–20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20–40 mg Pitavastatin 1 mg

¿En pacientes con EAC, el tratamiento con estatina dirigido a lograr objetivo LDL-c es menos eficaz a largo plazo que la terapia intensiva?



OBJETIVO

Evaluar si la estrategia de “*tratar para objetivo*” con estatina titulando la dosis para **objetivo LDL-c 50-70 mg/dl**, **NO ES INFERIOR** al tratamiento inicial intensivo con **estatina de alta intensidad** en pacientes con EAC, en un seguimiento a 3 años

DISEÑO

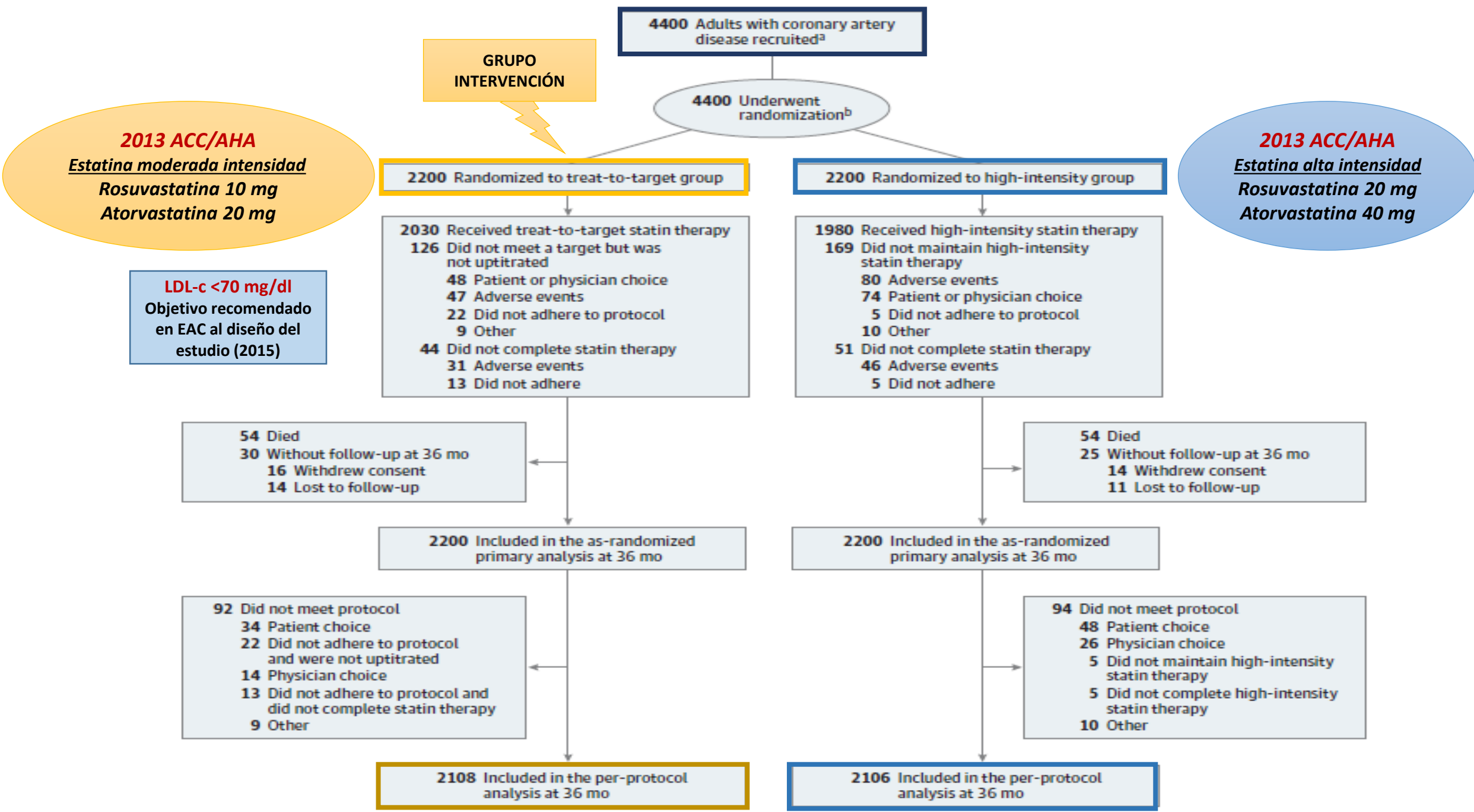
- **ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO**, no inferioridad. Abierto. **Multicéntrico (12 centros Corea del Sur)**
- Periodo de inclusión de pacientes: 09 de Septiembre 2016 al 27 de Noviembre 2019.
- Seguimiento hasta 26 Octubre 2022

INCLUSIÓN

- Pacientes >18 años con diagnóstico clínico de enfermedad arterial coronaria:
 - Angina estable
 - Angina inestable
 - IAMSEST
 - IAMCEST

EXCLUSIÓN

- Embarazo o deseo de embarazo durante estudio
- Efectos adversos/intolerancia a previa a estatina.
- Uso de fármacos que interaccionen con estatina (*inhibidores CP450*)
- Miopatía, trastorno muscular hereditario, hipotiroidismo, enolismo crónico, insuficiencia hepática, antecedente de rabdomiolisis.
- Esperanza vida <3 años.



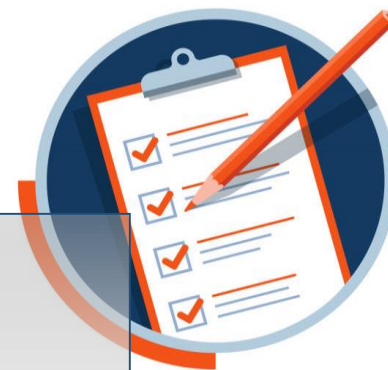
VARIABLES

OUTCOME PRIMARIO

- Mortalidad por cualquier causa
- IAM
- Ictus
- Necesidad revascularización coronaria

OUTCOME SECUNDARIO

- Diabetes de nueva aparición
- Cataratas
- Necesidad de suspender estatina y causa
- Alteración de parámetros analíticos:
-GOT, GPT, Creatinina, CK.
- Necesidad de revascularización arterial periférica
- Hospitalización por ICC
- Enfermedad renal terminal
- ETEV
- Intervención de válvula aórtica



6 semanas

3 meses

6 meses

12 meses

24 meses

36 meses

SEGUIMIENTO

Table 1. Baseline Characteristics in the Study Population of the LODESTAR Trial

	No. (%)	
	Treat-to-target group (n = 2200)	High-intensity statin group (n = 2200)
Age, mean (SD), y	65 (10)	65 (10)
Sex		
Female	626 (29)	602 (27)
Male	1574 (72)	1598 (73)
Weight, mean (SD), kg	67 (11)	67 (11)
Height, mean (SD), cm	164 (8)	165 (8)
Body mass index, mean (SD) ^a	24.7 (2.9)	24.7 (2.9)
Medical history ^b		
Hypertension	1473 (67)	1464 (67)
Diabetes	735 (33)	733 (33)
Diabetes with insulin treatment	81 (4)	81 (4)
Chronic kidney disease	153 (7)	166 (8)
End-stage kidney disease on dialysis	13 (1)	16 (1)
Previous PCI	1243 (57)	1214 (55)
Previous CABG	154 (7)	180 (8)
Previous stroke	135 (6)	128 (6)
Current smoking	303 (14)	300 (14)
Estimated glomerular filtration rate, mean (SD), mL/min/1.73 m ²	88 (17)	88 (18)
Lipid levels, mean (SD), mg/dL ^c		
Low-density lipoprotein cholesterol	86 (33)	87 (31)
High-density lipoprotein cholesterol	47 (12)	47 (12)
Total cholesterol	156 (38)	157 (37)
Triglyceride	138 (83)	137 (83)
Clinical presentation at randomization		
Acute myocardial infarction within 1 y	159 (7)	179 (8)
>1 y after myocardial infarction	338 (15)	337 (15)
Unstable angina or revascularization within 1 y	381 (17)	407 (19)
>1 y after unstable angina or revascularization	910 (41)	874 (40)
Detection of CAD at screening without symptoms	412 (19)	403 (18)
Lipid-lowering therapy before randomization		
Statin ^d		
High intensity	529 (24)	576 (26)
Moderate intensity	1284 (58)	1240 (56)
Low intensity	53 (2)	40 (2)
None	334 (16)	334 (16)
Ezetimibe	253 (12)	226 (10)

4.400 pacientes con EAC

- Edad media **65 años**
- **72% Hombres**
- Media **IMC 24.7**
- Media **FG 88 ml/min** (7% ERC)
- Principales FRCV:
 HTA (67%), Diabetes (33%)
- **74% diagnosticados ECA >1 año**
- 98% pacientes incluidos completaron el seguimiento a 3 años

Media LDL-c al inicio del estudio **86 mg/dl**

25% pacientes tratados con estatina
alta intensidad

57% tratados con estatina
moderada intensidad

GRUPO INTERVENCIÓN

(Titular dosis estatina para objetivo LDL<70)

Paciente sin estatina:

- Inicio estatina de intensidad moderada (Rosu 10/Atorva 20)

Paciente con estatina y LDL>70:

- Aumento dosis estatina

Paciente con estatina y LDL<70:

- Mantener misma dosis

eTable 2. Changes in statin intensity in the treat-to-target strategy group

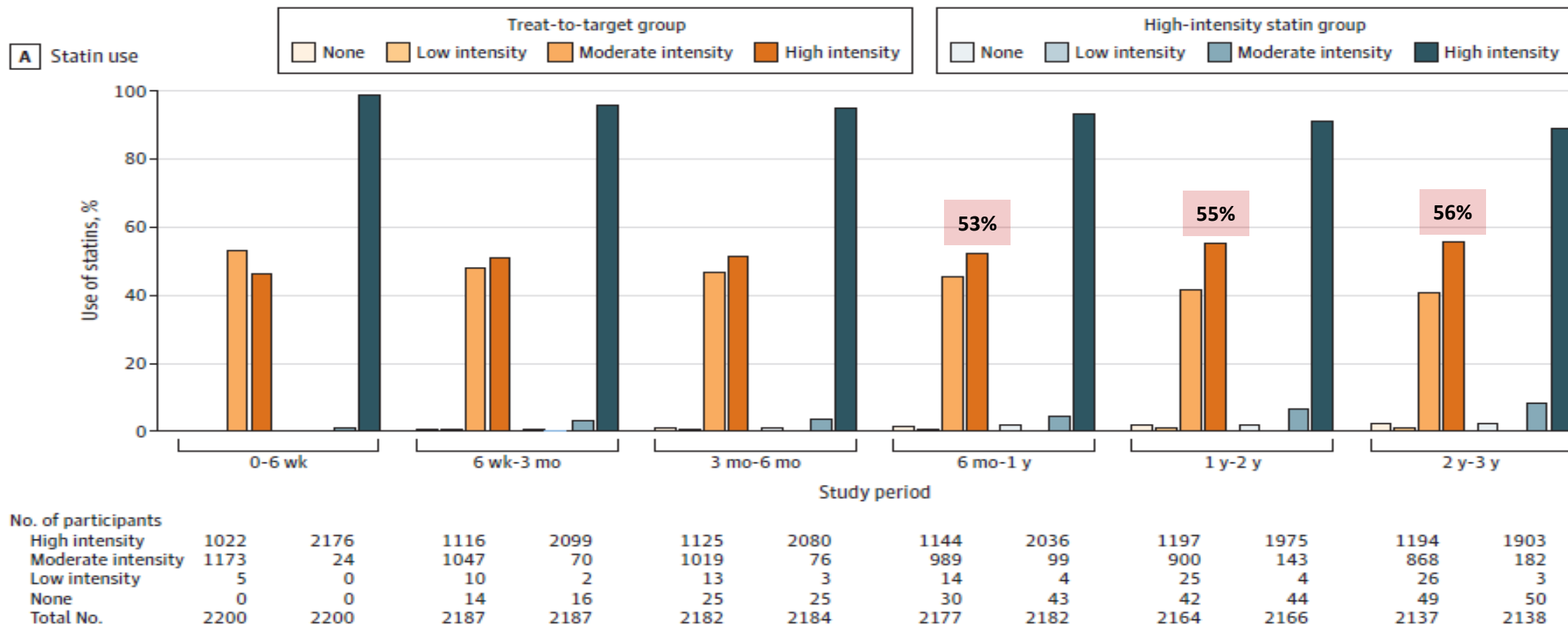
	Overall study period	Initial – 3 months	3 months – 6 months	6 months – 1 year	1 year – 2 years	2 years – 3 years
Total number of patients	2200	2200	2182	2177	2164	2137
Up-titration	378 (17)					
Low-intensity to moderate-intensity	3 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	3 (<1)	4 (<1)	0
Moderate-intensity to high-intensity	375 (17)	219 (10)	67 (3)	109 (5)	72 (33)	16 (1)
Without intensity changes	1614 (73)					
Low-intensity statin maintenance	2 (<1)	3 (<1)	10 (1)	11 (<1)	21 (1)	26 (1)
Moderate-intensity statin maintenance	765 (35)	947 (43)	950 (44)	869 (40)	828 (38)	894 (42)
High-intensity statin maintenance	847 (39)	927 (42)	1083 (50)	1107 (51)	1149 (53)	1151 (54)
Down-titration	208 (9)					
High-intensity to moderate-intensity	179 (8)	92 (4)	46 (2)	14 (1)	53 (2)	1 (<1)
High-intensity to low-intensity	3 (<1)	3 (<1)	0	0	1 (<1)	0
Moderate-intensity to low-intensity	26 (1)	7 (<1)	5 (<1)	41 (2)	4 (<1)	0
No maintenance of statin therapy	–	–	18 (1)	23 (1)	32 (2)	49 (2)

Data are numbers (percentages). When patients underwent ≥2 intensity changes for a given period, the initial and final intensity were considered as the overall change in statin intensity.

En el grupo *tratado para para objetivo* LDL-c <70

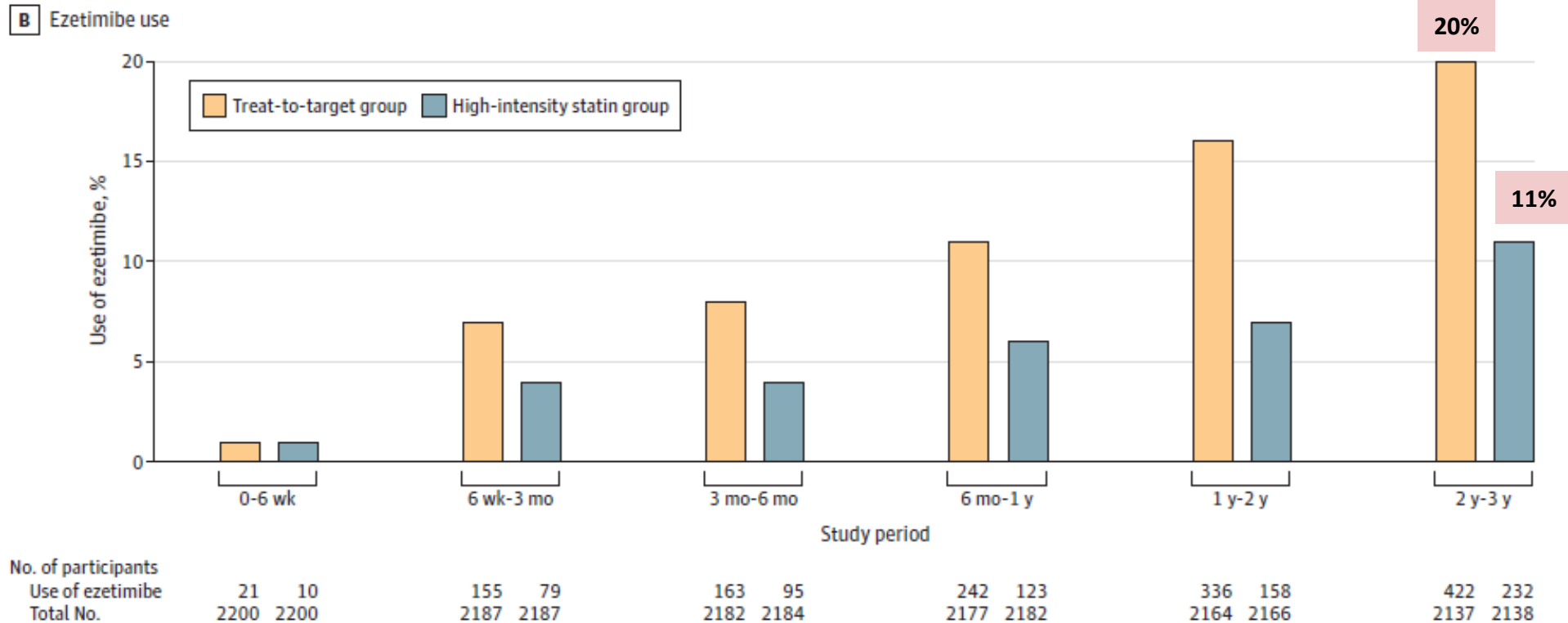
- La intensidad de estatina se **augmentó 17%** pacientes (en la mayoría de moderada a alta intensidad y en los 3 primeros meses del seguimiento)
- Se **mantuvo** la misma dosis a la mayoría de los pacientes (**73%**)
 - Se **redujo la dosis** en el **9%** pacientes

Figure 2. Lipid-Lowering Therapy During the Study Period



En el grupo *tratado para lograr LDL-c<70*
 precisaron **estatina de alta intensidad para lograr objetivo**
 el **53%** pacientes al **año** del estudio,
 el **55%** a los **2 años**
 y el **56%** a los **3 años**

Figure 2. Lipid-Lowering Therapy During the Study Period



USO DE *EZETIMIBA* ASOCIADO A ESTATINA DURANTE EL ESTUDIO

- Poco utilizada en general en los 2 grupos (20% y 11% respectivamente al final del estudio)
 - Se utilizó con más frecuencia en el grupo *“tratado para objetivo LDL<70”*
 - Se uso más a partir de los 6 meses
 - Asociada fundamentalmente a estatina de alta intensidad

No hubo diferencia significativa en el uso de *otros fármacos de perfil cardiovascular* en los 2 grupos del estudio

eTable 5. Cardiovascular medications

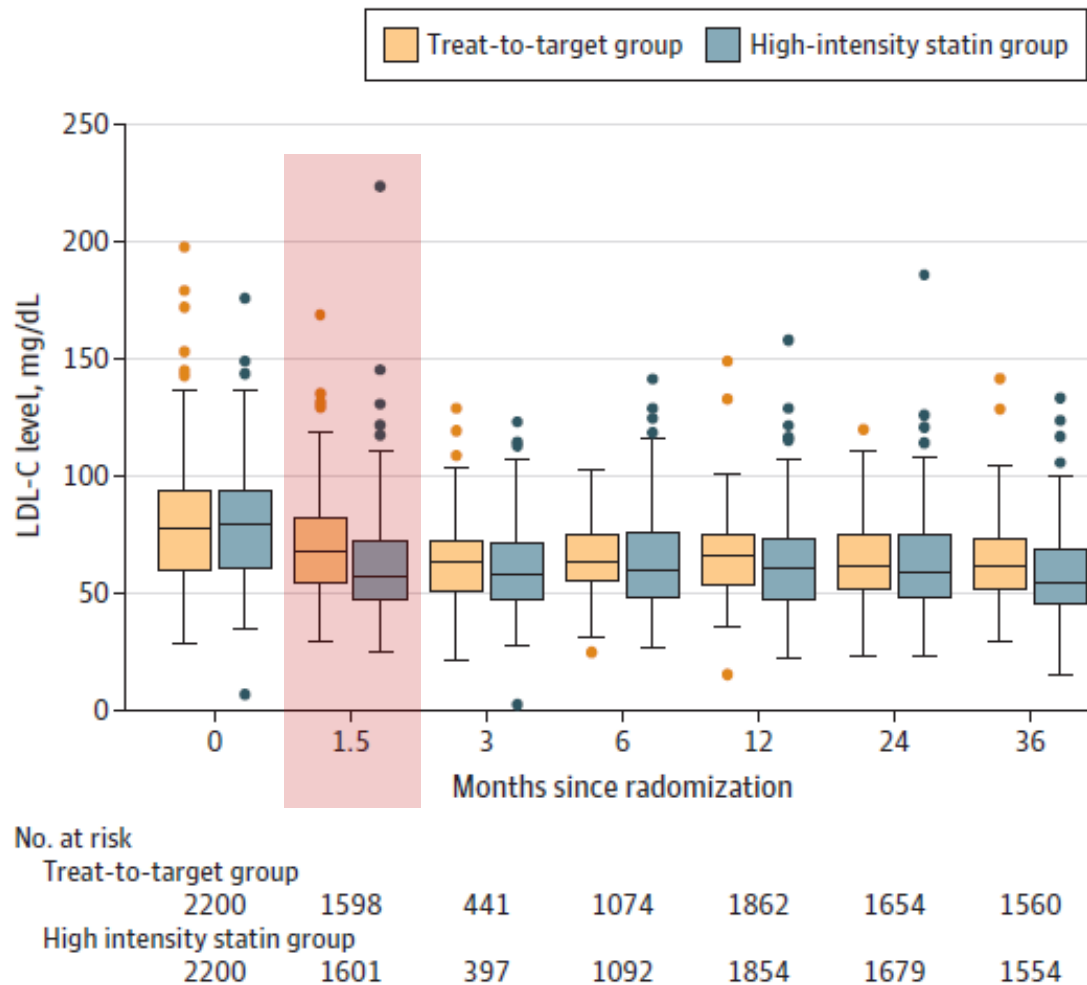
	0 – 6 weeks		6 weeks – 3 months		3 – 6 months		6 months – 1 year		1 – 2 years		2 – 3 years	
	Treat-to-target	High-intensity statin	Treat-to-target	High-intensity statin	Treat-to-target	High-intensity statin	Treat-to-target	High-intensity statin	Treat-to-target	High-intensity statin	Treat-to-target	High-intensity statin
No. of patients	2200	2200	2187	2187	2182	2184	2177	2182	2164	2166	2137	2138
Aspirin	1592 (72)	1625 (74)	1548 (71)	1582 (72)	1527 (70)	1561 (72)	1494 (69)	1522 (70)	1344 (62)	1372 (63)	1242 (58)	1247 (58)
Clopidogrel	1049 (48)	1029 (47)	1041 (48)	1022 (47)	1040 (48)	1017 (47)	1019 (47)	1033 (46)	1066 (49)	1035 (48)	1057 (50)	1030 (48)
Prasugrel or Ticagrelor	153 (7)	168 (8)	142 (7)	154 (7)	135 (6)	144 (7)	125 (6)	126 (6)	44 (2)	44 (2)	17 (1)	16 (1)
Warfarin	15 (1)	12 (1)	16 (1)	13 (1)	15 (1)	13 (1)	14 (1)	14 (1)	17 (1)	15 (1)	15 (1)	12 (1)
New oral anticoagulant	40 (2)	49 (2)	42 (2)	49 (2)	48 (2)	49 (2)	56 (3)	56 (3)	57 (3)	56 (3)	64 (3)	73 (3)
Beta-blocker	1227 (56)	1209 (55)	1225 (56)	1214 (56)	1229 (56)	1210 (55)	1220 (56)	1205 (55)	1187 (55)	1175 (54)	1158 (54)	1150 (54)
ACE inhibitor or ARB	1220 (56)	1213 (55)	1207 (55)	1226 (56)	1211 (56)	1226 (56)	1195 (55)	1218 (56)	1189 (55)	1198 (55)	1182 (55)	1205 (56)
Calcium channel blocker	134 (6)	145 (7)	133 (6)	136 (6)	139 (6)	132 (6)	141 (7)	136 (6)	132 (6)	128 (6)	140 (7)	128 (6)
Thiazide	134 (6)	145 (7)	133 (6)	136 (6)	139 (6)	132 (6)	141 (7)	136 (6)	132 (6)	128 (6)	140 (7)	128 (6)
Loop diuretics	126 (6)	131 (6)	123 (6)	122 (6)	116 (5)	128 (6)	111 (5)	121 (6)	110 (5)	112 (5)	105 (5)	113 (5)
Spironolactone	55 (3)	63 (3)	51 (2)	59 (3)	49 (2)	59 (3)	47 (2)	54 (3)	39 (2)	54 (3)	44 (2)	53 (3)

Data are numbers (percentages).

Abbreviations: ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin II receptor blocker.

Figure 3. Changes in LDL-C Levels and Kaplan-Meier Curves for the Primary End Point^a

A Distribution of LDL-C levels



A las 6 semanas cifra LDL-c era más alta en el **grupo tratado para objetivo LDL<70** comparado con el tratado con estatina alta intensidad **69.2 mg/dl vs 66.8 mg/dl (p<0.01)**

DIFERENCIA MUY PEQUEÑA (2.8 mg/dl)

Después de las 6 semanas la cifra de LDL-c **NO DIFERÍA DE FORMA SIGNIFICATIVA EN AMBOS GRUPOS**

Durante el estudio el nivel medio LDL-c fue similar en ambos grupos:
69.1 mg/dl grupo tratado para objetivo LDL<70
68.4 mg/dl grupo estatina alta intensidad

eTable 7. Patients with LDL-C below 70 mg/dL

	Treat-to-target	High-intensity statin	Absolute Difference (95% confidence interval)	P Value
At randomization	712/2200 (32.4)	655/2200 (29.8)	2.6 (-0.1 to 5.3)	.06
At 6 weeks	890/1598 (55.7)	987/1601 (61.6)	-6.0 (-9.4 to -2.5)	<.001
At 3 months	261/441 (59.2)	267/397 (67.3)	-8.1 (-15.6 to -5.3)	.02
At 6 months	620/1074 (57.7)	653/1092 (59.8)	-2.1 (-5.8 to 1.7)	.33
At 1 year	1038/1862 (55.7)	1092/1854 (58.9)	-3.2 (-6.3 to 0.0)	.05
At 2 years	1005/1654 (60.8)	1015/1679 (60.4)	0.3 (-3.0 to 3.6)	.86
At 3 years	908/1560 (58.2)	927/1554 (59.7)	-1.4 (-4.9 to 2.0)	.41

Data are presented as number of patients / total number of patients (percentages).

Abbreviations: LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

Porcentaje de pacientes con LDLc <70

Hubo diferencia significativa a las 6 semanas y a los 3 meses a favor del grupo tratado con estatina de *alta intensidad*
6 semanas: 55.7% vs 61.6% ($p < 0.001$)
3 meses: 59.2 vs 67.3% ($p 0.02$)

A PARTIR DE LOS 6 MESES NO DIFERENCIA SIGNIFICATIVA ENTRE AMBOS GRUPOS
(similar % pacientes con LDL-c <70 en ambos grupos)

Table 2. Primary and Secondary End Points at 3 Years After Randomization^a

Outcome	Patients, No. (%)		Absolute difference, % (95% CI) ^b	P value
	Treat-to-target group (n = 2200)	High-intensity statin group (n = 2200)		
Primary end point				
Death, myocardial infarction, stroke, or coronary revascularization	177 (8.1)	190 (8.7)	-0.6 (-∞ to 1.1) ^c	<.001 ^d
Components of primary end point				
Death	54 (2.5)	54 (2.5)	<0.1 (-0.9 to 0.9)	.99
Cardiac death	16	13		
Myocardial infarction	34 (1.6)	26 (1.2)	0.4 (-0.3 to 1.1)	.23
Stroke	17 (0.8)	27 (1.3)	-0.5 (-1.1 to 0.1)	.13
Ischemic	12	20		
Hemorrhagic	5	7		
Coronary revascularization ^e	112 (5.2)	114 (5.3)	-0.1 (-1.4 to 1.2)	.89

END POINT PRIMARIO
(Compuesto Muerte, IAM, ACV y Revascularización coronaria)

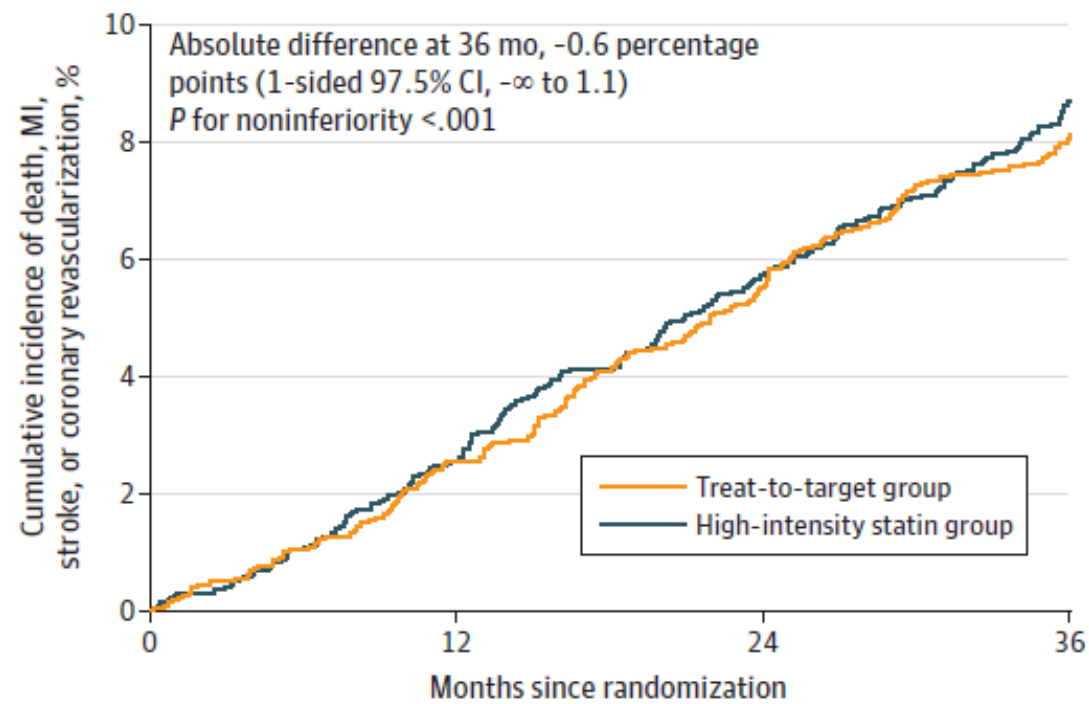
NO DIFERENCIA ENTRE AMBOS GRUPOS
8.1% vs 8.7%
(Diferencia absoluta a los 36 meses -0.6%)

NO INFERIORIDAD
del tratamiento *enfocado a lograr objetivo LDL*
frente al uso de *estatina de alta intensidad*

NO DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
en ninguno de los componentes
analizado por separado
entre los 2 grupos de tratamiento

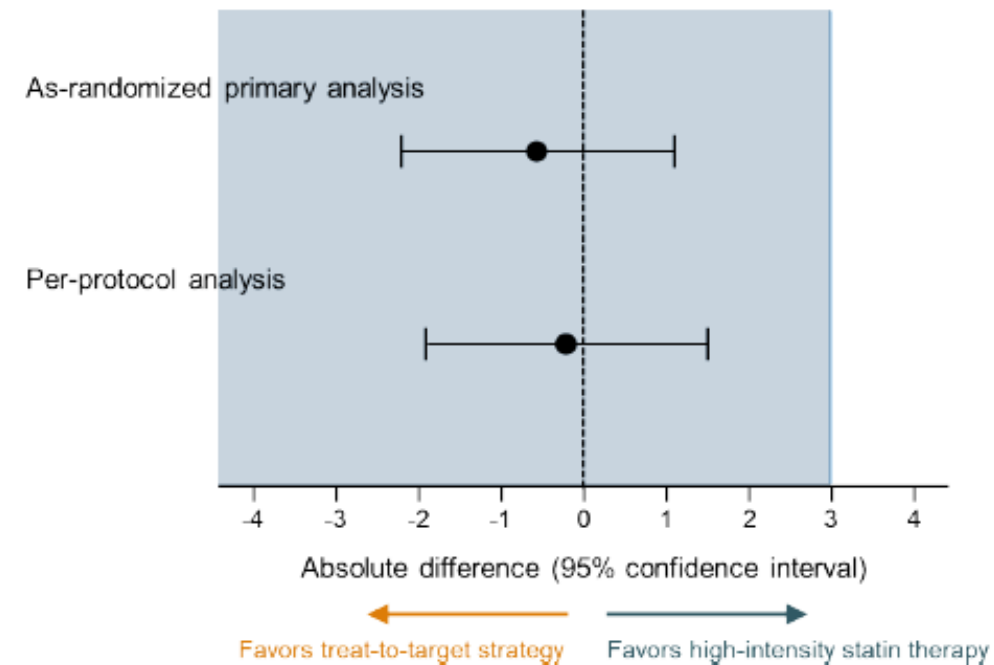
Figure 3. Changes in LDL-C Levels and Kaplan-Meier Curves for the Primary End Point^a

B Cumulative incidence of the primary end point

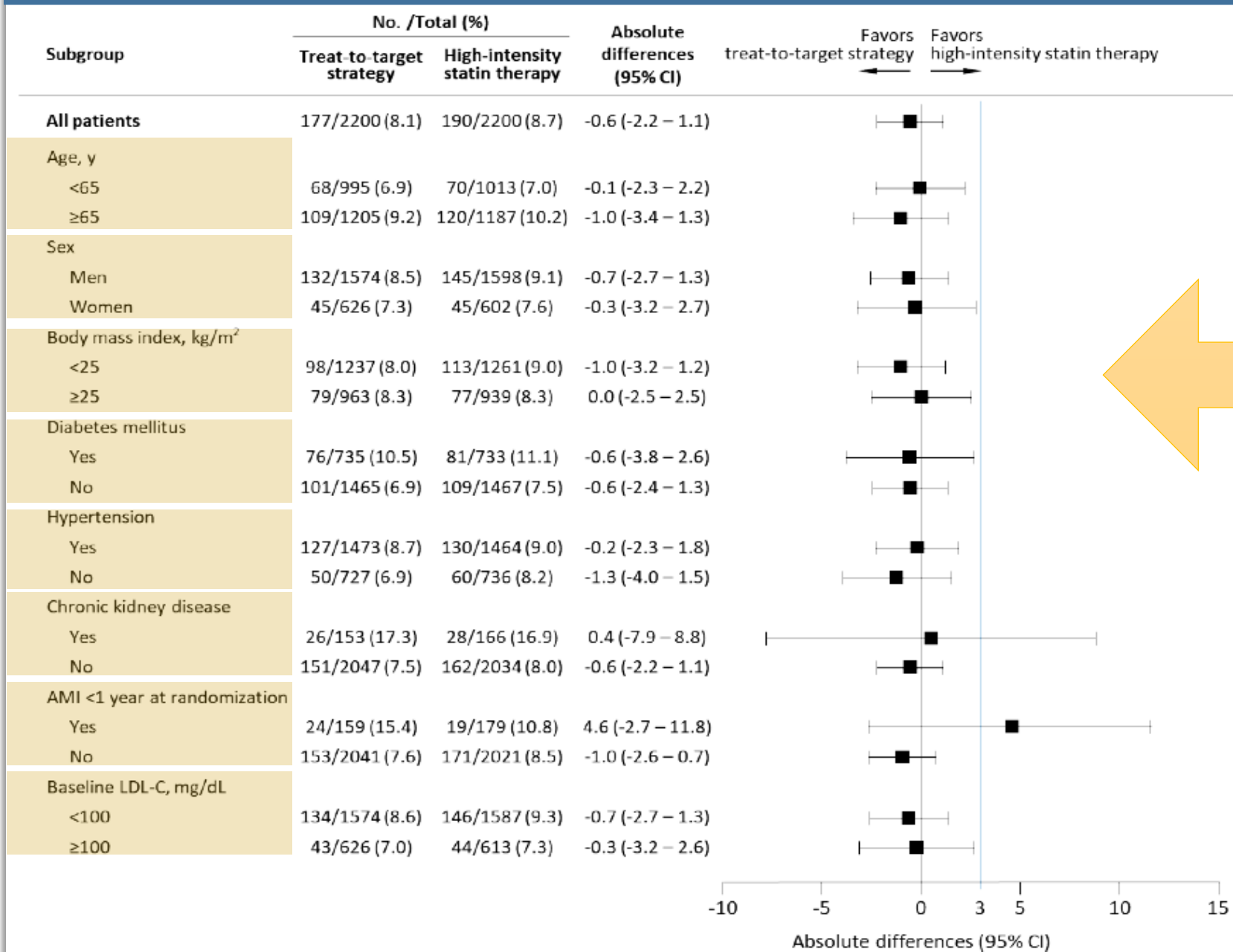


2200	2123	2054	1989
2200	2127	2056	1985

eFigure 2. Treatment difference for the primary endpoint



eFigure 3. Subgroup analyses for the primary endpoint.



**RESULTADOS
SIMILARES
END POINT PRIMARIO
(Compuesto Muerte, IAM, ACV y
Revascularización coronaria)**

**EN TODOS
LOS SUBGRUPOS**

Table 2. Primary and Secondary End Points at 3 Years After Randomization^a

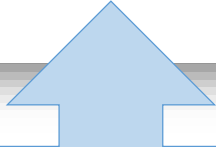
Outcome	Patients, No. (%)		Absolute difference, % (95% CI) ^b	P value
	Treat-to-target group (n = 2200)	High-intensity statin group (n = 2200)		
Secondary end points				
New-onset diabetes	121 (5.6)	150 (7.0)	-1.3 (-2.8 to 0.1)	.07
Initiation of antidiabetic medication	73	105		
Cataract operation	43 (2.0)	42 (1.9)	0.1 (-0.8 to 0.9)	.90
Discontinuation of statin therapy	31 (1.5)	46 (2.2)	-0.7 (-1.5 to 0.1)	.09
Composite of laboratory abnormalities ^f	18 (0.8)	30 (1.3)	-0.5 (-1.1 to 0.1)	.11
Aminotransferase elevation	8	12		
Creatine kinase elevation	3	8		
Creatinine elevation	7	11		
Peripheral artery revascularization	12 (0.6)	17 (0.8)	-0.2 (-0.8 to 0.3)	.35
Hospitalization due to heart failure	13 (0.6)	7 (0.3)	0.3 (-0.1 to 0.7)	.17
End-stage kidney disease	3 (0.1)	10 (0.5)	-0.3 (-0.7 to 0.0)	.05
Deep vein thrombosis or pulmonary embolism	4 (0.2)	5 (0.2)	<0.1 (-0.3 to 0.2)	.74
Deep vein thrombosis	2	5		
Pulmonary embolism	3	0		
Aortic intervention or surgery	2 (0.1)	3 (0.1)	NR	
Endovascular therapy	1	2		
Surgical therapy	1	1		
Composite of new-onset diabetes, aminotransferase or creatine kinase elevation, or end-stage kidney disease (post hoc)	132 (6.1)	177 (8.2)	-2.1 (-3.6 to -0.5)	.009

**NO DIFERENCIA
SIGNIFICATIVA
END POINT
SECUNDARIO
entre ambos grupos
de tratamiento**

eTable 10. Reasons for discontinuing statin therapy by adverse effect

	Treat-to-target (n=31)	High-intensity statin (n=46)
General weakness	9 (29)	17 (37)
Gastrointestinal symptoms	9 (29)	9 (20)
Muscle symptoms	5 (16)	9 (20)
Itching or urticaria	1 (3)	1 (2)
Dizziness or peripheral numbness	2 (4)	2 (4)
Creatine kinase elevation	1 (3)	5 (11)
Liver enzyme elevation	1 (3)	1 (2)
Other	3 (10)	2 (4)

Data are numbers (percentages).



**SE SUPENDIO ESTATINA A MAS PACIENTES
EN EL GRUPO TRATADO CON
DOSIS DE ALTA INTENSIDAD
Razones principales: Debilidad, síntomas GI
y dolor muscular**

CONCLUSIONES:

- ❑ En pacientes con **enfermedad arterial coronaria**, la estrategia de titular dosis de **estatina para lograr objetivo LDL-c <70 mg/dl** **NO FUE INFERIOR** a iniciar desde el principio **estatina de alta intensidad de forma mantenida** (independiente de cifras de LDL-c) en el resultado a largo plazo (3 años) en cuanto a **mortalidad, IAM, ACV o necesidad de revascularización coronaria**

- **Parece más idóneo tratar para un objetivo de LDL-C** permitiendo un enfoque personalizado del tratamiento, minimizar posibles efectos adversos y abaratar coste.

- ❑ A partir de las **6 semanas de tratamiento**, **el nivel medio LDLc fue similar en ambos grupos**, lo cual se consiguió con **estatina de alta intensidad** en el **54%** de pacientes “tratados para objetivo LDL<70” frente al **91%** de pacientes que la recibían en grupo intensivo:

- **Variabilidad individual de respuesta a estatina**
- Los pacientes con buena respuesta no precisarían dosis de alta intensidad

es schön

dankie

thank you

Благодарю вас

tack

とう

gracias

gràcies

obrigado

