

Tratamiento intensivo para reducir el colesterol LDL en la enfermedad cardiovascular aterosclerótica

Comentado por: **Juan Pedro-Botet**

Referencia completa: Lee YJ, Lee SJ, Kim JW, Lee SH, Kim GS, Park JH, Cho JM, Kang WC, Yoon HJ, Kim WH, Lee SJ, Lee JB, Jang JY, Shin S, Park IH, Kwon SU, Kim S, Hong SJ, Ahn CM, Kim JS, Ko YG, Choi D, Hong MK, Jang Y, Kim BK; Ez-PAVE Investigators. **Intensive LDL cholesterol targeting in atherosclerotic cardiovascular disease.** N Engl J Med. 2026 Apr 9;394(14):1365-1375. doi: 10.1056/NEJMoa2600283. Epub 2026 Mar 28. PMID: 41910315.

Enlace: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41910315/>

Resumen

Antecedentes: A pesar de las recomendaciones de las guías de práctica clínica, la evidencia de los ensayos aleatorizados que evalúan el objetivo apropiado de colesterol LDL para la prevención secundaria en los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) sigue siendo limitada.

Métodos: En este ensayo de superioridad abierto, realizado en Corea del Sur, pacientes con ECVA se asignaron aleatoriamente, en una proporción 1:1, a un objetivo de colesterol LDL < 55 mg/dL (1,4 mmol/L) (grupo de tratamiento intensivo) o < 70 mg/dL (1,8 mmol/L) (grupo de tratamiento convencional). El criterio de valoración principal fue un compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, cualquier revascularización u hospitalización por angina inestable a los 3 años. Asimismo, se evaluó la seguridad.

Resultados: De los 3.048 pacientes reclutados, 1.526 fueron asignados al grupo de tratamiento intensivo y 1.522 al de tratamiento convencional. El seguimiento medio fue de 3 años. La concentración mediana de colesterol LDL durante el ensayo fue de 56 mg/dL (1,4 mmol/L) en el grupo de tratamiento intensivo y de 66 mg/dL (1,7 mmol/L) en el grupo de tratamiento convencional. Se produjo un evento del criterio de valoración principal en 100 pacientes (estimación de Kaplan-Meier de la incidencia acumulada, 6,6%) en el grupo de tratamiento intensivo y en 147 pacientes (estimación de Kaplan-Meier de la incidencia acumulada, 9,7%) en el de tratamiento convencional (cociente de riesgos, 0,67; intervalo de confianza del 95%, 0,52 - 0,86; p= 0,002). La incidencia de los criterios preespecificados de valoración de la seguridad fue similar en ambos grupos del ensayo, salvo por una menor incidencia de elevación de la creatinina en el grupo de tratamiento intensivo.

Conclusiones: En los pacientes con ECVA, la consecución del objetivo en colesterol LDL < 55 mg/dL se asoció a un menor riesgo de episodios cardiovasculares a los 3 años que el objetivo de alcanzar un nivel < 70 mg/dL.

COMENTARIO

Está ampliamente aceptado y demostrado que la reducción del colesterol LDL en los pacientes con ECVA disminuye el riesgo de recurrencias cardiovasculares. En este sentido, la guía 2019 de la *European Society of Cardiology* (ESC) y de la *European Atherosclerosis Society* (EAS) para el control de la dislipemia recomienda un colesterol LDL < 55 mg/dL para la prevención secundaria de la ECVA, a diferencia de la guía ESC/EAS 2016 que cifraba el objetivo en un nivel < 70 mg/dL

Dada la baja tasa de consecución del objetivo terapéutico en colesterol LDL, especialmente en prevención secundaria fruto del infratratamiento hipolipemiante, este estudio multicéntrico y aleatorizado, realizado en Corea del Sur, Ez-PAVE (Efectos de la terapia combinada con ezetimiba para pacientes con ECVA: comparación aleatorizada de objetivos de colesterol LDL < 70 mg/dL frente a < 55 mg/dL) es bienvenido al proporcionar nuevas e incuestionables evidencias clínicas. Se utilizó un diseño PROBE, y en ambos grupos, la intervención consistió principalmente en estatinas de diferentes intensidades, con la posibilidad de añadir ezetimiba, y un uso muy limitado de los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina-kexina tipo 9 (PCSK9). El ensayo incluyó una segunda aleatorización a estatinas de alta potencia (atorvastatina o rosuvastatina) para alcanzar el objetivo de colesterol LDL.

Al inicio del estudio, algo más del 90% de los pacientes recibía una estatina, que en más de la mitad de los casos era de intensidad moderada. En el grupo de tratamiento intensivo, el nivel de colesterol LDL basal y en tratamiento fue de 77 y 56 mg/dL, respectivamente, alcanzando el objetivo de colesterol LDL < 55 mg/dL el 60,8% de los pacientes. En el grupo de tratamiento convencional, el colesterol LDL basal y en tratamiento fue de 75 y 66 mg/dL respectivamente, y el 68,1% de los pacientes consiguió el objetivo < 70 mg/dL. El tratamiento intensivo produjo una reducción del riesgo relativo del 33% en comparación con el tratamiento convencional, con una reducción del riesgo absoluto del 3,1%, y un número necesario de pacientes a tratar para prevenir un episodio cardiovascular grave de 32 en 3 años.

Estos hallazgos brindan un sólido respaldo a las guías europeas actuales de prevención cardiovascular y corroboran el consabido axioma de que un nivel más bajo de colesterol LDL y cuanto antes es mejor para lograr una prevención cardiovascular eficaz. Cabe destacar del estudio presentado, que las reducciones en colesterol LDL fueron algo menores de lo esperado. Probablemente, ello puede deberse a que, en el grupo de terapia intensiva, sólo el 48,4% de los pacientes recibió estatinas de alta intensidad y el 66,6% ezetimiba en combinación; en el grupo de tratamiento convencional las cifras fueron del 32,3 y 56,7%, respectivamente. Lamentablemente, el uso de inhibidores de PCSK9 fue marginal.

La reducción del 33% en el riesgo relativo de episodios cardiovasculares graves a partir de una diferencia de 10 mg/dL en el nivel medio de colesterol LDL entre los dos grupos del estudio es, en cambio, mayor de lo que cabría esperar si aplicásemos los datos del metaanálisis del *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration*. La razón del mayor beneficio no está del todo clara, pero puede deberse a un sesgo de selección por la inscripción de una población de pacientes adherentes, a los beneficios de la terapia combinada con ezetimiba u otros factores.

La procedencia de la población incluida en el presente estudio merece una especial consideración. En primer lugar, son escasos los datos del impacto que la reducción del riesgo puede diferir en una población del Asia Oriental en comparación con otras poblaciones. Sin embargo, el estudio actual sugiere que el beneficio para los pacientes de Asia Oriental con ECVA es igual o mayor que el de otras poblaciones. Por otra parte, es conocida la mayor propensión a la aparición de efectos secundarios asociados a la terapia hipolipemiante en las poblaciones asiáticas. Ello probablemente ha contribuido a un menor uso de las estatinas de alta potencia y una mayor utilización de la terapia combinada con la ezetimiba. Globalmente, la incidencia de efectos adversos en el estudio fue baja y similar a la descrita en el reciente metaanálisis del CTT Collaboration.

A mi parecer, la trascendencia del estudio Ez-PAVE radica en que evaluó de manera aleatorizada el impacto de dos objetivos de colesterol LDL en la prevención secundaria de la ECVA. De forma similar, un estudio previo de Amarenco et al publicado en *New England Journal of Medicine* en 2020 demostró que después de un ictus isquémico establecido o transitorio con evidencia de aterosclerosis, los pacientes que tenían un nivel objetivo de colesterol LDL < 70 mg/dL presentaban un menor riesgo de episodios cardiovasculares posteriores que aquellos cuyo rango objetivo se situaba entre 90 y 110 mg/dL.

En cuanto a las limitaciones del estudio cabe subrayar que no fue doble ciego, ya que los médicos responsables debían conocer las concentraciones de colesterol LDL para ajustar la dosis de los fármacos hipolipemiantes. Todos los pacientes incluidos procedían de en un solo país asiático, no pudiendo por tanto generalizarse los resultados obtenidos. Además, el 39% de los pacientes del grupo intensivo no alcanzó el nivel de colesterol LDL < 55 mg/dL, junto con un uso muy bajo de inhibidores PCSK9. Sin duda alguna, la optimización de esta última modalidad terapéutica hubiera facilitado con creces la consecución de los objetivos terapéuticos.

En conclusión, los resultados del estudio Ez-PAVE son de relevantes ya que reafirman el concepto que, en pacientes con mayor riesgo cardiovascular, menor debe ser el objetivo de colesterol LDL.

Enlace al artículo

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41910315/>