

Journal Club de ICAP

El Journal Club de ICAP está diseñado para informar al personal y a los colegas de ICAP sobre la literatura científica más reciente dado que brinda un resumen sucinto y un análisis crítico de estudios importantes, y analiza las implicaciones de la investigación en el trabajo clínico.

Artículo

Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni MV y otros. **Pitavastatina para prevenir enfermedades cardiovasculares en la infección por VIH.** *N Engl J Med.* 2023;389(8):687-699.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2304146>

Resumen del estudio

El estudio de fase 3 aleatorizado para prevenir eventos vasculares en el VIH (REPRIEVE), realizado en varios países, evaluó la eficacia y seguridad del uso de una estatina en dosis bajas para prevenir eventos de enfermedad cardiovascular (CV) aterosclerótica en personas que viven con VIH y que tienen un riesgo bajo a moderado de sufrir eventos CV.

Escenario del estudio

- 145 sitios de estudio en 12 países: Estados Unidos, Canadá, España, Brasil, Perú, Haití, Tailandia, India, Sudáfrica, Botsuana, Uganda y Zimbabue.

Métodos

- Las personas que viven con VIH eran elegibles para inclusión si tenían entre 40 y 75 años de edad, recibían terapia antirretroviral (TAR) estable, tenían un recuento de células CD4 mayores a 100 células/mm³ y tenían un riesgo bajo a moderado de enfermedad CV aterosclerótica.
 - El riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) se determinó mediante la puntuación de riesgo de ASCVD a 10 años, junto con los umbrales de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en ayunas basados en el riesgo de ASCVD y los triglicéridos en ayunas menores a 500 mg/dL.
 - La puntuación de riesgo de ASCVD se calculó utilizando la Calculadora de Riesgo de 2013 de la Asociación Estadounidense del Corazón y el Colegio Estadounidense de Cardiología, que tiene en cuenta la edad, el sexo, la raza, el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), la presión arterial y los antecedentes de diabetes, tabaquismo y tratamiento para la presión arterial.
- Los criterios de exclusión incluyeron antecedentes de uso de estatinas en los 90 días anteriores, enfermedad CV aterosclerótica conocida y antecedentes de alergia o reacción adversa grave a las estatinas.
- Los participantes fueron asignados al azar (1:1) para recibir pitavastatina cálcica oral (4 mg/día) o un placebo.

- Todos los participantes recibieron información sobre modificaciones en el estilo de vida y se podía suspender la pitavastatina o el placebo si se iniciaba el tratamiento con estatinas clínicamente indicado.
- El resultado primario fue la aparición de un evento CV adverso grave, que fue una combinación de muerte CV; infarto de miocardio; hospitalización por angina inestable; derrame cerebral; ataque isquémico transitorio; isquemia arterial periférica; revascularización de una arteria coronaria, arteria carótida o periférica; o muerte por causa indeterminada.
- Los resultados secundarios claves fueron una combinación de un evento CV adverso grave o muerte por cualquier causa; colesterol LDL y no HDL; y eventos de seguridad específicos, incluida la incidencia de diabetes, lesión hepática y mialgia, debilidad muscular o miopatía de grado 3 o mayor, o limitante del tratamiento.
- El análisis primario se realizó en una población por intención de tratar.
- Un análisis de sensibilidad para el resultado primario excluyó las muertes por causa indeterminada y los análisis de apoyo se ajustaron para factores CV y relacionados con el VIH.
- Se realizó un análisis por protocolo en el que la interrupción debido a una necesidad clínica de tratamiento con estatinas no se consideró un evento de interrupción del tratamiento.

Población del estudio y seguimiento

- Desde marzo de 2015 hasta julio de 2019, se evaluaron 10 865 personas y se inscribió un total de 7769 participantes; 3888 en el grupo de pitavastatina y 3881 en el grupo de placebo.
- De los inscritos, 4095 eran de países de altos ingresos, 1423 eran de América Latina y el Caribe, 1157 eran de África subsahariana, 590 eran del sudeste/este de Asia y 504 eran del sur de Asia.
- La mediana de edad de los participantes fue 50 años (rango intercuartil [RIC], 45 a 55); el 65.2 % de los participantes no eran blancos y el 31.1 % eran mujeres.
- La mediana del nivel inicial de colesterol LDL fue de 108 mg/dL (RIC, 87 a 128) y la mediana del recuento de células CD4 fue de 621 células/mm³ (RIC, 448 a 827).
- La carga viral del VIH fue indetectable entre el 87.5 % de los participantes según ensayos con límites de 20 a 400 copias/ml. Entre 747 participantes con viremia cuantificable, la carga viral mediana fue de 62 copias/ml (RIC, 34 a 199).
- La mediana de la puntuación de riesgo de ASCVD a 10 años fue del 4.5 % (RIQ, 2.1 a 7.0).
- La mediana de duración del seguimiento fue de 5.1 años (RIQ, 4.3 a 5.9) y el 83.0 % permaneció en seguimiento. De estos, el 74.8 % del grupo de pitavastatina y el 71.0 % del grupo de placebo continuaban recibiendo su tratamiento aleatorio en el momento del análisis.
- El inicio del tratamiento con estatinas a través de la atención clínica se produjo en el 5.7 % de los asignados a recibir pitavastatina y en el 9.6 % de los asignados a recibir placebo.
- Para cada año, más del 80 % de los participantes evaluaron su adherencia promedio a pitavastatina o placebo como de muy buena a excelente.

Resultados primarios

- La incidencia de eventos CV adversos mayores fue de 4.81 por 1000 personas-año en el grupo de pitavastatina y de 7.32 por 1000 personas-año en el grupo de placebo (cociente de riesgos instantáneos [HR], 0.65; intervalo de confianza [IC] del 95 %, 0.48 a 0.90; p=0.002).
- El efecto de la pitavastatina pareció ser generalmente consistente entre los subgrupos, con algunas diferencias aparentes según el estado de hipertensión. En los participantes sin hipertensión, el efecto de la pitavastatina siguió siendo significativo (HR 0.47; IC del 95 %: 0.31 a 0.69), mientras que en los grupos entre aquellos con hipertensión no se encontraron diferencias significativas (HR 0.91; IC del 95 %: 0.63 a 1.31).
- Se diagnosticó infarto de miocardio en 63 participantes; se determinó que el 79.4 % era tipo 1 y el 20.6 % era tipo 2.
- Los análisis de sensibilidad y de apoyo que excluyeron las muertes por una causa indeterminada también favorecieron al grupo de pitavastatina, al igual que los análisis que se ajustaron por factores de riesgo CV y VIH.
- En el análisis por protocolo, el efecto de la pitavastatina en comparación con el placebo fue similar a los resultados primarios (HR 0.67; IC del 95 %, 0.50 a 0.89).

Resultados secundarios

- La incidencia de un evento CV adverso importante o muerte por cualquier causa fue de 9.18 por 1000 personas-año en el grupo de pitavastatina y de 11.63 por 1000 personas-año en el grupo de placebo (HR, 0.79; IC del 95 %, 0.65 a 0.96).
- La interrupción del tratamiento debido a eventos adversos ocurrió en el 2.1 % de los participantes en el grupo de pitavastatina y en el 1.2 % en el grupo de placebo.
- Los niveles de colesterol LDL disminuyeron de una mediana de 107 a 74 mg/dl a los 12 meses en el grupo de pitavastatina y de una mediana de 106 a 105 mg/dl en el grupo de placebo. Se observaron efectos similares con respecto al colesterol no HDL.
- La incidencia de eventos adversos graves no mortales fue similar en los dos grupos: 4.16 por 100 personas-año (IC del 95 %, 3.86 a 4.48) en el grupo de pitavastatina y 4.13 por 100 personas-año (IC del 95 %, 3.84 a 4.45) en el grupo placebo.
- Se observó una mayor frecuencia de incidencia de diabetes en el grupo de pitavastatina (tasa de incidencia [TIR], 1.35; IC del 95 %, 1.09 a 1.66) y una mayor frecuencia de mialgia, debilidad muscular o miopatía (grado mayor o igual a 3 o limitante del tratamiento) ocurrió en el grupo de pitavastatina (TIR, 1.74; IC del 95 %, 1.24 a 2.45). Los síntomas relacionados con los músculos provocaron la retirada del 1.1 % de los participantes en el grupo de pitavastatina y del 0.5 % en el grupo de placebo.
- La rabdomiólisis y la disfunción hepática (nivel de alanina transaminasa de grado mayor o igual a 3) ocurrieron raramente y tuvieron frecuencias similares en los dos grupos, con TIR de 0.75 (IC del 95 %, entre 0.17 y 3.37) y 1.38 (IC del 95 %, entre 0.56 y 3.43), respectivamente.

Análisis crítico

El estudio REPRIEVE de fase 3, realizado en varios países, encontró que la pitavastatina diaria redujo el riesgo de eventos CV adversos importantes durante un período de cinco años en personas que viven con VIH y reciben TAR con riesgo CV bajo a moderado. Se encontró que el perfil de seguridad de pitavastatina era aceptable, sin problemas de seguridad inesperados.

A la hora de interpretar los resultados del estudio, se deben tener en cuenta los siguientes puntos:

- La junta de seguimiento de datos y seguridad recomendó detener el ensayo antes de tiempo para comprobar su eficacia en marzo de 2023, y concluyó que no se habían informado problemas de seguridad inesperados.
- Las personas que viven con el VIH tienen un mayor riesgo de sufrir enfermedades CV, lo que se cree que se debe en parte a la inflamación residual y la activación inmunitaria. La terapia con estatinas reduce simultáneamente el colesterol LDL, uno de los principales impulsores de la enfermedad CV aterosclerótica, y tiene efectos beneficiosos sobre las vías inflamatorias e inmunitarias importantes. La reducción del riesgo observada fue mayor de lo que se podría predecir basándose en la reducción lograda en los niveles de colesterol LDL, lo que sugiere que las estatinas pueden ofrecer más beneficios a esta población aparte del efecto de reducir el colesterol LDL.
- Se eligió pitavastatina porque no interactúa con los medicamentos antirretrovirales. En entornos donde este medicamento no está disponible, las opciones alternativas de estatinas deben tener en cuenta las interacciones con el TAR y otros medicamentos relacionados con el VIH.
- Si bien se inscribió una muestra global diversa en el ensayo, más de la mitad provenía de entornos de altos ingresos; además, en comparación con la carga global de la enfermedad del VIH, las poblaciones del África subsahariana y las mujeres estaban desproporcionadamente subrepresentadas.
- Todos los participantes del ensayo estaban recibiendo TAR al inicio del estudio, con un buen control virológico, lo que mejora las medidas de activación inmunitaria e inflamación. Se desconoce el impacto de la pitavastatina en personas que no reciben TAR o no están virológicamente suprimidas, pero puede tener un efecto protector mayor en esta población dados sus efectos beneficiosos sobre las vías inflamatorias e inmunitarias.
- Las mujeres embarazadas fueron excluidas de la participación en el ensayo y las mujeres en edad fértil debían estar dispuestas a utilizar anticonceptivos. Por lo general, las estatinas no se consideran seguras durante el embarazo, lo que debe tenerse en cuenta al ofrecerlas a mujeres en edad fértil.
- Los criterios utilizados para definir el riesgo CV bajo a moderado en este estudio requirieron el cálculo de múltiples métricas, incluidos valores de laboratorio, que pueden no estar disponibles en todos los entornos. Esto puede ser un desafío para poner en práctica este enfoque en entornos con recursos limitados.

Implicaciones

El estudio REPRIEVE de fase 3, realizado en varios países, encontró que la pitavastatina diaria redujo el riesgo de un evento CV adverso importante durante cinco años de seguimiento en

personas que viven con VIH y reciben TAR con riesgo de enfermedad CV de bajo a moderado. El riesgo de enfermedad CV aumenta entre las personas que viven con el VIH, por lo que se necesitaban datos sobre las estrategias de prevención primaria en esta población. Si bien las personas que viven con el VIH y tienen una enfermedad CV conocida o tienen un alto riesgo de enfermedad CV deberían recibir tratamiento con estatinas, estos hallazgos respaldan la receta de estatinas en dosis bajas en personas con un riesgo bajo o moderado de enfermedad CV, además de optimizar los factores del estilo de vida.