

No hay evidencia para recomendar tratamiento hipolipemiante sobre la base de un nivel determinado de colesterol LDL

There is not evidence to support lipid-lowering treatment based on LDL cholesterol level

Hayward R y col. Ann Intern Med. 2006;145:520-30.

Objetivo

Describir los resultados de los estudios aleatorizados, de cohorte* y de casos y controles* que hubieran evaluado la relación independiente entre el nivel de colesterol LDL y los eventos cardiovasculares (CV) mayores en pacientes con LDL menor a 130mg/dL.

Diseño

Revisión narrativa.

Lugar

Departamento de Veteranos, Ann Arbor (Michigan).

Métodos

El Programa Nacional de Educación para el Colesterol (NCEP) recomienda alcanzar un nivel menor de 70 mg/dL en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular. Consecuentemente, se intentó identificar estudios que examinaran si alcanzar dicho nivel ó más bajo es un fuerte predictor de reducción de riesgo cardiovascular. Para ello, se revisó la literatura citada en el NCEP, en las guías del Colegio Americano de Médicos (ACP) en la biblioteca Cochrane y se realizó una búsqueda en MEDLINE. Los 1214 resúmenes hallados fueron evaluados por expertos. Además, se contactó a los miembros del NCEP, investigadores que participaron en estudios clínicos controlados con hipolipemiantes y expertos en hipolipemiantes para identificar otros estudios.

Resultados principales

Estudios controlados: Todos evaluaron una dosis fija de estati-

na. No se pudieron identificar estudios que evaluaran ajustar la dosis para alcanzar un nivel mínimo prefijado de LDL. Sólo un análisis de subgrupos del estudio HPS evaluó este punto y no avala la hipótesis planteada, dado que aquellos que redujeron su nivel de LDL menos del 38% tuvieron el mismo beneficio que los que lo redujeron más de 48%.

Estudios de cohorte: Todos utilizaron datos originalmente obtenidos de estudios controlados. Sin embargo, ninguno de ellos realizó un análisis estadístico controlando por los confundidores conocidos (tomar droga activa, dosis alcanzada, sesgo del voluntario sano*). Además existen otros posibles mecanismos más allá de la LDL alcanzada, como ser efectos antiinflamatorio, antitrombótico, antioxidativo de las estatinas. El error de extrapolar conclusiones, es que los estudios evaluaron la hipótesis de estatina vs. placebo ó altas dosis de estatina vs. bajas dosis, pero no la hipótesis de alcanzar un LDL de 100 ó 70 mg/dL, como proponen las guías para el tratamiento.

Conclusiones

Si bien existe clara evidencia de que los pacientes con alto riesgo cardiovascular deben ser tratados con estatinas en una dosis al menos moderada, aún si su nivel de LDL es bajo, no hay evidencia de alta calidad que sostenga la recomendación de ajustar la dosis de hipolipemiantes hasta alcanzar un nivel mínimo establecido de LDL.

Palabras claves: hipolipemiantes, dislipemia, colesterol LDL.

Key words: LDL Cholesterol, dyslipemia, lipid lowering agents.

Fuente de financiamiento: Veterans Affairs Health Services Research and Development Service's Quality Enhancement Research Initiative y National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health.

Comentario

El planteo de los autores de esta revisión que hemos resumido es el siguiente: las guías de tratamiento recomiendan alcanzar un valor máximo de colesterol LDL de 100mg/dL en pacientes de alto riesgo y de 70 mg/dL en pacientes de muy alto riesgo. Sin embargo, no hay ninguna evidencia que avale esta recomendación. La recomendación se basa en estudios clínicos controlados que evaluaron estatinas vs. placebo ó altas dosis vs. bajas dosis. Ver figura 1.

Resulta difícil comparar estudios con muestras de pacientes diferentes. P. ej. el 4S (1988-94) con muestras del TNT (2002-2204) en el que los pacientes recibían además inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), y tenían otras metas de tratamiento de su tensión arterial, otros niveles de exposición al tabaco, más pacientes con angioplastia, distintos niveles de colesterol. etc. Por otro lado, cada uno de los ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) analizados evaluaba puntos finales ligeramente diferentes.

Cuando uno observa el gráfico de la izquierda, que agrega los resultados de todos los ECCA, este sugiere una fuerte relación lineal entre los niveles de colesterol y el riesgo de eventos CV. Sin embargo, el gráfico de la derecha, en el que se desagregan los efectos de cada uno de los estudios, muestra que los riesgos basales de donde parten y la reducción absoluta de riesgo alcanzada por el tratamiento no son uniformes y esta reducción va disminuyendo a medida que los niveles de colesterol LDL basal es más bajo (relación logarítmica*). Si bien los riesgos relativos, es decir el efecto comparado entre grupos control y tratamiento en cada ECCA son muy similares, el impacto

sobre la reducción del riesgo absoluto de eventos cardiovasculares atribuibles al tratamiento con estatinas depende del nivel de colesterol LDL del cual se parte.

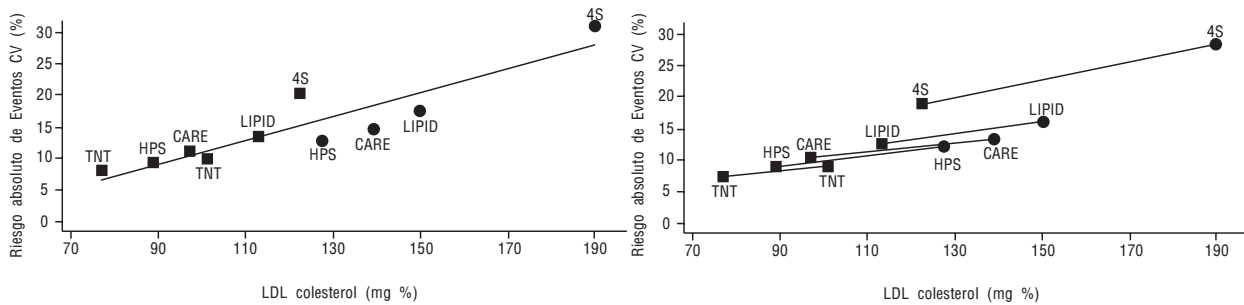
El planteo no es un tema menor, dado que cambia la óptica del médico asistencial. Según esta concepción, los médicos en lugar de ajustar la dosis ó asociar fármacos con el objetivo de alcanzar un nivel mínimo de colesterol LDL, deberían simplemente dar la dosis sugerida por los estudios clínicos controlados, independientemente de cuál sea el nivel de LDL que se alcance. Cabe aclarar que Hayward y col. no dicen que lograr un LDL de 70mg/dL no sea beneficioso, dicen que no hay evidencia que avale dicho beneficio, aunque podría obtenerse por un correcto y exhaustivo análisis epidemiológico de la información existente en las bases de datos de los grandes estudios controlados, algo que a la fecha no se ha hecho.

Ningún estudio evaluó la relación entre niveles continuos -o al menos escalonados- de colesterol y la probabilidad de desarrollar eventos cardiovasculares, sino que evaluaron si se alcanzaba ó no la meta. El problema es que entre los que no alcanzan la meta, están los que están muy cerca (que tienen bajo riesgo) y los que están muy lejos de alcanzarla (que tienen alto riesgo). Por ende, decir que no alcanzar la meta aumenta moderadamente el riesgo, puede estar condicionado casi exclusivamente por aquellos muy alejados de la meta (que son los de mayor riesgo). Para responder esta pregunta, sería muy interesante conocer la distribución de los niveles de LDL colesterol en ambos grupos.

Tampoco se conoce aún con exactitud qué porcentaje del efec-

* Esto está bien explicado en la publicación original cuando analiza la relación entre riesgo CV y niveles de colesterol LDL. La relación sugerida por el ejemplo es una relación lineal-logarítmica en la que el beneficio alcanzado por el tratamiento es cada vez más pequeño a medida que intervenimos en pacientes con colesterol más bajo, dependiendo del nivel de colesterol LDL y del riesgo basal de los pacientes.

Figura 1: el gráfico de la izquierda representa la asunción teórica en la que se basan las guías de práctica clínica -que existe una relación lineal entre los niveles de colesterol alcanzados por los tratamientos hipolipemiantes, representados en las abscisas en mg%, y el riesgo de eventos cardiovasculares representado en las ordenadas a través de una línea que pasa lo más cerca posible de cada punto. El gráfico de la derecha muestra la verdadera asociación encontrada en cada estudio de investigación y el verdadero rango de colesterol de los pacientes que fueron tratados con diferentes hipolipemiantes o placebo o con diferentes dosis de distintos hipolipemiantes.



to de las estatinas se debe a la disminución de los niveles de colesterol LDL y qué proporción, por los efectos "pleiotrópicos". Tampoco si dichos efectos son iguales para todas las estatinas, todas las dosis o en presencia de otros fármacos o comorbilidades. Extrapolar, por ejemplo, que el hecho de alcanzar un LDL de 70mg/dL con 80mg de atorvastatina o con 40mg pravastatina signifique lo mismo (en términos del riesgo de desarrollo de eventos cardiovasculares) es por lo menos discutible. Ahora bien, ¿cuál es la realidad asistencial actual? Sin ser pesimistas, estamos lejos de tratar correctamente a los pacientes con alto riesgo cardiovascular, independientemente del planteo de los autores. Los registros nacionales e internacionales muestran que entre el 30 y el 60% de los pacientes coronarios no tienen medido su colesterol LDL. De los que lo tienen, 30 a 75% (dependiendo de las series) no alcanzan un nivel menor a 100mg/dL^{2,3,4}.

Si tomamos en cuenta que los resultados de los ensayos clínicos (eficacia) son sistemáticamente mejores que los obtenidos

en la práctica diaria (efectividad) la reducción de los eventos será aún menor. Cuestiones formativas, culturales y principalmente el temor desmedido por parte de los médicos a los efectos adversos de las estatinas (totalmente infundado según la evidencia disponible de los grandes estudios) contribuyen al subtratamiento de estos pacientes.

Conclusiones de los comentaristas

Los autores plantean que la única evidencia fuerte disponible es dar estatinas a todos los pacientes de riesgo cardiovascular aumentado, en las dosis utilizadas en los estudios controlados, independientemente de su nivel de colesterol LDL basal y del nivel de LDL alcanzado por el tratamiento. Nuevos análisis deberán ser realizados para fundamentar con "evidencia" muchas de las recomendaciones en prevención cardiovascular para el manejo de los lípidos.

Mariano Falconi y Walter Masson [Servicio de Cardiología. Hospital Italiano de Buenos Aires.]

Ver glosario*

Recibido el 06/01/2006 y aceptado el 12/04/2007.

Falconi M, Masson W. Ausencia de evidencia para recomendar el tratamiento hipolipemiente sobre la base de un nivel determinado de LDL. Evid. actual. práct. ambul; 10(2): 38-39, mar-abr.2007. Comentado de: Hayward RA, Hofer TP, Vijan S. **Narrative review: lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: a solvable problem.** Ann Intern Med. 2006 Oct 3;145(7):520-30. PMID: 17015870.

Referencias

- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2002 Jul 6;360:7-22. Resumido en castellano y comentado en: <http://www.foroaps.org/files/simvasta%20y%20morbimorta.pdf>
- Yan A, Yan R, Tan M et al for the Vascular Protection (VP) and Guidelines Oriented Approach to Lipid Lowering (GOALL) Registries Investigators. Contemporary management of dyslipidemia in high-risk patients: targets still not met. Am J Med 2006;119:676-683.
- Stagmo M, Israelsson B, Brandstrom H, et al. The Swedish National Programme for Quality Control of Secondary Prevention of Coronary Artery Disease - Results after one year. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2004;11:18-24.
- Sueta C, Chowdhury M, Bocuzzi S, et al. Analysis of the degree of undertreatment of hyperlipidemia and congestive heart failure secondary to coronary artery disease. Am J Cardiol 1999;83:1303-1307.