

¿Cando o nivel de LDL-colesterol está baixo ou moi baixo paga a pena medir o nivel de HDL-colesterol?

Xosé Luis López Álvarez*

*Médico de familia. C.S. Mariñamansa, Ourense.

Paula García Seijo**

** Médica residente de familia. C.S. Mariñamansa, Ourense

Cad Aten Primaria
Año 2007
Volumen 14
Pág. 296-298

HDL Cholesterol, Very Low Levels of LDL Cholesterol, and Cardiovascular Events. New England Journal of Medicine. 357(13):1301-1310, September 27, 2007.

Barter, Philip; Gotto, Antonio M.; LaRosa, John C.; Maroni, Jaman; Szarek, Michael; Grundy, Scott M.; Kastelein, John J.P.; Bittner, Vera; Fruchart, Jean-Charles

INTRODUCCIÓN

Estudios poboacionais demostraron reiteradamente que os niveis de HDL colesterol teñen un valor forte, independente e inverso de enfermidade cardiovascular. No estudo Framingham Heart o nivel de HDL foi máis potente como factor de risco de enfermidade coronaria que o de LDL.

Nos ensaios clínicos con estatinas demóstrase que os pacientes tratados presentan menor risco cardiovascular. Esta redución de risco cardiovascular é proporcional ao descenso de LDL colesterol: un descenso de 40 mg de LDL supón un descenso dun 24% dos eventos cardiovasculares. A pesar de todo isto, no grupo dos pacientes tratados persiste un risco que non é desprezable.

Unha posible explicación deste feito podería ser a presenza de niveis baixos de HDL, os cales son un importante predictor de evento cardiovascular, ou ben este risco residual pódese achacar a que, se o LDL colesterol se reduce a niveis moi baixos, os niveis baixos de HDL poden non ser relevantes (este último punto de vista non foi estudada ata o momento).

Probouse que os niveis de HDL colesterol teñen un valor predictivo inverso de evento cardiovascular pero, ¿mantense esta asociación en suxeitos que presentan niveis baixos de LDL colesterol?

Para responder a esta pregunta diseñouse este estudo que examinou a relación entre a frecuencia de evento cardiovascular maior e os niveis de HDL nunha poboación con evidencia clínica de enfermidade coronaria a tratamento con estatinas. Investigouse, tamén, se esta

relación se mantiña cando os niveis de LDL estaban por debaixo de 70mg/dl.

MÉTODOS

O TNT(1) foi un estudo randomizado, a dobre cego, con grupos paralelos e multicéntrico.

Poboación

Os suxeitos incluídos foron homes e mulleres entre 35 e 75 anos con evidencia clínica de enfermidade coronaria definida como IAM previo, anxina ou revascularización coronaria previa.

Protocolo

Suspendeuse todo fármaco hipolipemiante e os pacientes foron incluídos nun periodo de lavado de unha a oito semanas. Para asegurar que tódolos suxeitos presentaban un nivel basal de LDL acorde coas actuais guías de tratamento para a enfermidade coronaria estable, aqueles que presentaban LDL entre 130-250 mg/dl e niveis de triglicéridos de 600 mg/dl ou menos, entraron nun periodo de 8 semanas de tratamento con 10 mg de atorvastatina ao día. Ao final do periodo basal os pacientes cunha media de LDL<130 randomizáronse asignándose a unha terapia a dobre cego con 10 u 80 mg de atorvastatina ao día. O primeiro dos obxetivos de eficacia foi medir o tempo ata o primeiro evento cardiovascular maior definido como morte por enfermidade coronaria, infarto de miocardio, parada cardiorrespiratoria ou ictus.

Análise estatística

Para este estudo, os 9770 pacientes do TNT nos que as cifras de HDL estaban dispoñibles, estratificáronse en quintís basándose nos niveis de HDL determinados ao tercer mes da fase de tratamento a dobre cego. Posteriormente, comparáronse as características clínicas basais destes cinco grupos (Táboa 1).

Realizáronse modelos de regresión cox para determinar o risco de evento cardiovascular maior esperado a cinco anos, determinado por

quintil de HDL ao terceiro mes do estudo, antes e despois de ser axustado para as covariables importantes. As covariables consideradas foron sexo, idade, hábito tabáquico, índice de masa corporal, tensión arterial sistólica, glucosa, LDL, triglicéridos, apolipoproteína B/Apolipoproteína A-I, LDL e triglicéridos aos tres meses de tratamento e a presenza ou ausencia de historia de diabete, infarto, enfermidade cardiovascular ou HTA.

TÁBOA 1.

Quintís e nivel de HDL-colesterol

Quintil 1	<38*
Quintil 2	38-42*
Quintil 3	43-47*
Quintil 4	48-54*
Quintil 5	>55*

*Niveis de HDL-colesterol en (mg/dl)

Levou a cabo unha análise estratificada de regresión para determinar a relación entre niveis de HDL e LDL en pacientes que recibían estatinas, usando puntos de corte específicos para LDL (<70, entre 70-100, >100). Axustouse para as covariables arriba reseñadas.

Finalmente, a relación entre niveis de HDL e o tempo para a aparición de evento cardiovascular maior determinouse en modelos de regresión uni e multivariante incluíndo tódalas covariables mencionadas e o tratamento asignado.

RESULTADOS

Os pacientes que presentaban niveis máis altos de HDL eran persoas maiores, frecuentemente mulleres e máis delgadas que aqueles con niveis baixos de HDL; a maioría non fumara nunca.

Como se esperaba, os suxeitos con niveis máis altos de HDL durante o tratamento tiñan maior concentración de apolipoproteína A-I (compoñente estrutural de HDL) e menor nivel plasmático de triglicéridos. A concentración de apolipoproteína B (compoñente estrutural de lipoproteína non HDL) descendía débilmente co aumento de HDL ($p=0.001$). Non houbo diferenzas significativas en ningunha das características basais entre os dous grupos a tratamento con atorvastatina dentro de cada grupo de HDL colesterol.

Evento cardiovascular acorde con quintil de HDL

Calculouse o risco esperado a cinco anos de evento cardiovascular maior para cada quintil de HDL en pacientes que recibían estatinas no TNT. O quintil de HDL permaneceu coma un predictor significativo de evento cardiovascular maior cunha redución total do risco cardiovascular dun 25%, tanto si se consideraba o HDL coma unha variable continua ou por quintís.

A relación entre niveis de HDL colesterol e a frecuencia de evento cardiovascular maior vista na cohorte total apareceu, tamén, en cada

un dos grupos a tratamento con atorvastatina. Entre os suxeitos asignados ao grupo de 10 mg, aqueles con niveis elevados de HDL colesterol presentaban menor probabilidade de ter evento cardiovascular maior que aqueles que tiñan un nivel baixo (OR 0.71; IC 95%, 0.52-0.96). Nos suxeitos asignados a 80 mg/día as diferenzas no risco cardiovascular non alcanzaron significación estatística (OR 0.81; IC 95%, 0.58-1.14).

Efecto dos niveis de LDL

Realizouse unha análise de regresión estratificada para determinar a interacción entre niveis de HDL e LDL en pacientes que recibían estatinas. Nun modelo multivariante o quintil de HDL foi predictor de evento cardiovascular ($p=0.05$), sin evidencia de interacción co quintil de LDL ($p=0.67$). Fíxose outra análise para avaliar a influencia do HDL na evolución dos suxeitos con LDL baixo. Neste grupo, acorde coa análise multivariante, o risco de evento cardiovascular maior diferiu significativamente entre os quintís de HDL ($p=0.03$), suxeitos con maior HDL tiñan menor risco de evento cardiovascular que suxeitos con menor nivel de HDL (OR 0.61; IC 95%, 0.38-0.97).

Relación de LDL e colesterol total e colesterol total con HDL

A relación LDL/HDL entre pacientes que recibían estatinas mantívose coma un alto predictor de evento cardiovascular maior, incluso despois de axustar covariables ($p=0.006$). Os suxeitos con cociente LDL/HDL alto tiveron de forma significativa maior risco de evento cardiovascular maior.

A relación colesterol total/HDL aos tres meses foi tamén predictor de evento cardiovascular maior. Despois do axuste, os suxeitos no quintil con maior relación tiñan un risco significativamente maior que aqueles cunha relación baixa, cunha OR despois de ser axustada a potenciais factores confusionais de 1.72 (IC 95%).

Niveis continuos de HDL

O risco de evento cardiovascular maior tamén foi determinado en relación a cada aumento de 1mg/dl de HDL respecto ao nivel basal durante o tratamento con estatinas. Nun modelo axustado a covariables, o aumento de 1mg/dl aos tres meses reducía o risco de evento cardiovascular maior en 1.1% ($p=0.003$).

DISCUSIÓN

Nesta análise post hoc do estudo TNT, o nivel de HDL foi un importante predictor de evento cardiovascular maior ao longo da cohorte do estudo, incluso despois de ter en conta tódolos factores de risco basais, incluíndo o nivel de LDL. Este efecto foi máis pronunciado ao terceiro mes de estudo, utilizando os niveis de HDL coma unha variable continua que coma quintís de HDL, un resultado que suxire que os niveis de HDL deben de ter un importante papel na relación observada.

Examinouse o efecto dos niveis de LDL durante o tratamento con estatinas sobre o valor predictivo do HDL. Despois de axustar para covariables, chegouse á conclusión de que en suxeitos con enfermidade coronaria, niveis altos de HDL poderían compensar o risco asociado a niveis elevados de LDL.

Esta análise tamén demostrou que, incluso en pacientes con LDL baixo (<70mg/dl), o risco de evento cardiovascular maior era menor en aqueles con niveis altos de HDL.

Tendo en conta que os niveis de HDL e LDL foron ambos predictores independentes de evento cardiovascular maior, non sorprende encontrar que a relación LDL/HDL foi tamén un importante predictor de risco de evento cardiovascular maior. Un resultado similar foi observado para a relación colesterol total/HDL. Estes resultados son consistentes en estudos previos.

En resumo, esta análise do estudo TNT evaluou o efecto do HDL nos suxeitos con evidencia clínica de enfermidade coronaria que estaban a tratamento con estatinas para reducir os niveles de LDL. Ao longo do estudo e de análises multivariantes, o HDL foi un valor predictivo inverso de eventos cardiovasculares maiores. Cando se tivo en conta o efecto do LDL, o papel do HDL foi menos marcado, pero persistía

a significación estatística. Esta significación persistía incluso en pacientes con LDL<70mg/dl.

APLICACIÓN Á PRÁCTICA CLÍNICA

Os niveis desexables de colesterol LDL varían en función do risco cardiovascular que presente cada individuo. Os obxectivos terapéuticos van depender do risco global do paciente, así os suxeitos con maior risco (enfermidade coronaria ou algunha outra forma de afectación aterosclerótica, risco de coronariopatía aos 10 anos maior dun 20% ou diabete mellitus) deben diminuír os niveis de LDL por debaixo de 100mg/dl (idealmente 70mg/dl). Porén, hoxe sabemos que o risco adicional pódese reducir se os niveis de HDL colesterol son máis elevados, incluso con niveis baixos ou moi baixos de LDL colesterol como demostra o estudo que aquí se presenta.

Este estudo reforza a idea de que os obxectivos terapéuticos hanse de fixar tanto para o LDL colesterol como para o HDL, independentemente do valor do primeiro, no tratamento dun paciente con dislipemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-1435.