

El objetivo de C-LDL <70 mg/dL no se asoció con un mayor beneficio en pacientes con enfermedad coronaria estable tratados con estatinas

The LDL-C <70 mg /dL goal was not associated with a greater benefit in patients with stable coronary artery disease treated with statins

Leibowitz M, y col. JAMA Intern Med. 2016;176(8):1105-13.

Objetivos

Determinar la asociación entre los niveles de C-LDL alcanzados con estatinas y los eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria estable.

Diseño, lugar y pacientes

Estudio observacional de cohorte retrospectiva, realizado en Israel. La cohorte incluyó pacientes de entre 30 y 84 años con enfermedad coronaria previa en tratamiento con estatinas (80% o más de adherencia) pertenecientes a un sistema de salud, entre los años 2009 y 2013. La presencia de cáncer activo, anomalías metabólicas marcadas (glucemia, triglicéridos, perfil tiroideo) o niveles de C-LDL >130 mg/dL fueron criterios de exclusión.

Evaluación de factores pronósticos

Se consideró como exposición al primer valor de C-LDL alcanzado luego de un año de tratamiento con estatinas. Se analizaron tres subgrupos de pacientes según el nivel de C-LDL alcanzado:

bajo (≤ 70 mg/dL), moderado (70 a 100 mg/dL) y alto (100 a 130 mg/dL). Se utilizaron dos métodos de ajuste: 1) Modelo de riesgo proporcional (Cox) multivariado; 2) Un análisis de la población apareada por puntaje de propensión.

Medición de resultados principales

Eventos cardiovasculares mayores: infarto agudo de miocardio, accidente cerebro-vascular, angina inestable, revascularización coronaria o muerte.

Resultados principales

Se incluyeron 31.619 pacientes (edad media 67,3 años, 27% mujeres). El 29%, 53% y 18% de la población se clasificó en los grupos de bajo, moderado o alto nivel de C-LDL. Globalmente, 9.035 pacientes presentaron un evento durante un promedio de 1,6 años de seguimiento (6,7 por 1.000 personas/año). El riesgo cardiovascular fue menor en el grupo con un nivel moderado de C-LDL en comparación al grupo con valores altos, pero fue similar entre los grupos con niveles bajos y moderados de C-LDL (ver tabla 1).

Tabla 1. Hazard Ratio para eventos cardiovasculares según el nivel de C-LDL alcanzado.

	Grupos según el C-LDL			
	Bajo vs. moderado		Moderado vs. alto	
	HR* (IC 95%)	p	HR* (IC 95%)	p
Población total. Análisis multivariado	1,02 (0,97 a 1,07)	0,54	0,89 (0,84 a 0,94)	<0,001
Población apareada por puntaje de propensión	1,00 (1,94 a 1,05)	0,86	0,90 (0,84 a 0,96)	0,002

*HR= hazard ratio

Conclusiones

Los pacientes con niveles de C-LDL entre 70 y 100 mg/dL mostraron un menor riesgo cardiovascular en comparación a los sujetos con un C-LDL entre 100 y 130 mg/dL, sin encontrar un ben-

eficio adicional cuando se alcanzaron valores de C-LDL menores a 70 mg/dL.

Fuente de financiamiento/conflicto de interés de los autores: No referida.

Comentario

Los hallazgos de este estudio son contra-intuitivos y sumamente desafiantes, ya que contradicen todo lo reportado previamente. Si bien los autores fueron prolijos en los métodos de ajuste (utilizaron además de los modelos multivariados tradicionales un análisis por puntaje de propensión), disminuyendo el impacto de potenciales confundidores, la naturaleza observacional del trabajo debería hacernos tomar con cautela los resultados. Los datos provenientes de los grandes ensayos que evaluaron altas dosis de estatinas o estatinas con mayor potencia, mostraron que el mayor descenso del C-LDL se acompañó consecuentemente con una mayor reducción de los eventos cardiovasculares, sin observar un "valor crítico" o "efecto J" a partir del cual no hay más beneficio o, inclusive, perjuicio. Un reciente meta-análisis que analizó los datos individuales de ocho ensayos aleatorizados con estatinas demostró que los pacientes que alcanzaron valores muy bajos de C-LDL mostraron un menor riesgo cardiovascular en comparación a los sujetos con una reducción moderada¹. Del mismo modo, un análisis post-hoc del ensayo JUPITER mostró una mayor reducción de los eventos cardiovasculares en los pacientes que alcanzaron un C-LDL <50 mg/dL con rosuvastatina². Asimismo, el agregado de

ezetimibe en pacientes que recibían estatinas (estudio IMPROVE-IT), disminuyó más el C-LDL (54 mg/dL) y, consecuentemente, el riesgo cardiovascular³. Estudios de eficacia han demostrado que con los inhibidores de la PCSK9 se alcanzan valores de C-LDL muy bajos hasta ahora nunca explorados⁴. Los ensayos en curso mostrarán si dichos niveles de C-LDL se asociarán o no con una reducción en los eventos cardiovasculares.

Conclusiones del comentador

Los hallazgos de este estudio adquieren cierto valor ya que analizan una población "más real" de consultorio, con un número apreciable de sujetos, con mayores comorbilidades, sin incluir pacientes con síndromes coronarios agudos, y sin los "cuidados" a los que se someten los pacientes incluidos en los ensayos clínicos. Sin embargo, la evidencia actual basada en ensayos aleatorizados y meta-análisis sustentan la teoría de "cuanto más bajo el nivel de C-LDL mejor". Estudios en marcha arrojarán más información que ayuden a determinar los objetivos lipídicos más adecuados para los pacientes con enfermedad coronaria.

Walter Masson [Servicio de Cardiología del Hospital Italiano de Buenos Aires. walter.masson@hospitalitaliano.org.ar]

Masson W. El objetivo de C-LDL <70 mg/dL no se asoció con un mayor beneficio en pacientes con enfermedad coronaria estable tratados con estatinas. Evid Act Pract Ambul. 2017;20(1):16. Comentado de: Leibowitz M, y col. Association Between Achieved Low-Density Lipoprotein Levels and Major Adverse Cardiac Events in Patients With Stable Ischemic Heart Disease Taking Statin Treatment. JAMA Intern Med. 2016;176(8):1105-1113. PMID:27322095.

Referencias

- Hsia J, y col. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl with rosuvastatin. The JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). J Am Coll Cardiol 2011;57:1666-75.
 - Boekholdt SM, y col. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events. A meta-analysis of statin trials. J Am Coll Cardiol 2014;64:485-94.
 - Cannon CP, y col. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387-97.
 - Robinson JG, y col. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015; 372:1489-1499.
- Tabaco. Buenos Aires, 2014. Disponible en: http://www.msai.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000536cnt-2014-09_guia-tratamiento-adiccion-tabaco-2014.pdf