

# Actualización bibliográfica en urxencias prehospitalarias

Nº 22 / ANO 2022

COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN. BASE DE LUGO (elaborado por Mario López Pérez)

## Ácido tranexámico nas hemorraxias posparto: que, quen e cando

Katharine Ker, Haleema Shakur-Still, Ian Roberts, Amy Brenner

Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology Volume 61, November 2019, Pages 66-74 <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.04.005>

### Resumo

O ácido tranexámico reduce o sangrado ao inhibir a degradación de coágulos de sangue. É alcanzable e estable á calor cunha longa vida útil.

No ensaio WOMAN, o ácido tranexámico reduciu as mortes por sangrado sen aumento de eventos tromboembólicos. O efecto foi maior cando as mulleres recibiron ácido tranexámico dentro das 3 horas de parto (RR=0,69, IC 95% 0,52e0,91). A OMS recomenda que as mulleres con hemorraxia posparto reciban 1 g de ácido tranexámico por vía intravenosa tan pronto como sexa posible despois do parto, seguido por unha segunda dose se o sangrado continúa despois de 30 min ou se reinicia dentro das 24 horas desde a primeira dose. O tratamento urxente é fundamental porque as mulleres con hemorraxia posparto se desangran rapidamente e o ácido tranexámico é máis efectivo cando se administra de forma temperá.

A evidencia suxire que non hai beneficio cando o fármaco se administra máis de 3 horas despois do inicio do sangrado. As vías alternativas de administración e o uso do ácido tranexámico na prevención das hemorraxias posparto son prioridades de investigación.

### Antecedentes

O fármaco antifibrinolítico ácido tranexámico foi inventado polo equipo de investigación formado polo matrimonio Shosuke e Utako Okamoto, que traballaban nas escolas de medicina de Keio e Kobe, no Xapón, na década de 1950 e principios de 1960.

O seu obxectivo era identificar un fármaco que reducise a morte materna por hemorraxias posparto.

En 1950, o Xapón tiña unha taxa de mortalidade materna de aproximadamente 180 mortes por 100.000 nados vivos, similar ao que acontece actualmente nalgúns países con ingresos medios e baixos.

Unha gran proporción destas mortes maternas debeuse a unha hemorraxia posparto. A parella era consciente de que a encima fibrinolítica plasmina empeoraba o sangrado ao aumentar a descomposición dos coágulos sanguíneos e, por tanto, buscaron determinar unha antiplasmina eficaz.

O ácido tranexámico é un análogo sintético do aminoácido lisina. Pódese administrar por vía oral ou por vía intravenosa en infusión curta, despois do cal se obteñen rapidamente as concentracións plasmáticas máximas deste. Excrétase como fármaco inalterado nos ouriños cunha vida media de eliminación de aproximadamente 3 horas.

### Ácido tranexámico e fibrinólise

O ácido tranexámico prevén o sangrado ao inhibir a descomposición encimática dos coágulos sanguíneos de fibrina. A descomposición da fibrina comeza cando a glucoproteína proenzima plasminóxeno, que é producida polo fígado, se converte na encima fibrinolítica plasmina mediante o activador tisular do plasminóxeno (tPA).

O ácido tranexámico é un análogo molecular da lisina que inhibe a fibrinólise ao reducir a unión de plasminóxeno e tPA á fibrina.

## Ácido tranexámico e sangrado cirúrxico

O sangrado é unha complicación importante das cirurxías. O sangrado cirúrxico severo asóciase cun aumento da morbilidade e mortalidade, así como cun aumento das transfusións de sangue e unha maior duración da estancia hospitalaria.

A actividade fibrinolítica elévase durante e despois da cirurxía, despois da liberación de tPA. Durante varias décadas, o ácido tranexámico utilizouse para reducir o sangrado cirúrxico nalgúns pacientes que se someten a diversos tipos de cirurxía, incluída a ortopédica, cardíaca, cranial, hepática, otorrinolaringolóxica e xinecolóxica. Unha revisión sistemática e a metanálise de 129 ensaios, que incluíron 10.488 pacientes, atoparon que o ácido tranexámico reduciu o risco de transfusión de sangue en máis dun terzo (RR =0,62, IC do 95 % 0,58e0,65;  $p < 0,001$ ). Este efecto mantívose cando a análise se restrinxi a ensaios coa adecuada aleatorización e cegamento.

## Ácido tranexámico e hemorragia traumática

A evidencia de que o ácido tranexámico reduce significativamente o sangrado cirúrxico expuxo a posibilidade de que tamén puidese reducir o sangrado traumático, que é unha das principais causas de mortalidade potencial que se pode prever en pacientes con trauma, e isto conduciu ao comezo do CRASH-2 (Clinical Randomization of Antifibrinolytic in hemorrhaxia significativa) en 2005. O ensaio CRASH-2 foi un gran estudo multicéntrico, de ensaio aleatorizado, sobre o efecto do ácido tranexámico sobre a morte e os eventos oclusivos vasculares en pacientes con traumatismo hemorráxico. Os resultados publicáronse en 2010. Un total de 20.211 pacientes adultos cun trauma xunto con sangrado significativo, que estaban dentro das 8 horas despois da súa lesión, foron asignados aleatoriamente a recibir ácido tranexámico (1 g durante 10 min, seguido dunha infusión de 1 g durante 8 h) ou o placebo equivalente.

O resultado primario foi a morte no hospital dentro das 4 semanas. O ácido tranexámico reduciu significativamente a morte por hemorragia (RR = 0,85, IC 95% 0,76-0,96) e a mortalidade por todas as causas (RR= 0,91, IC 95%), sen aumento de eventos oclusivos vasculares. A redución da morte por hemorragia foi maior cando se administrou ácido tranexámico dentro das 3 horas posteriores á lesión (RR= 0,72, IC 95% 0,63-0,83). Cando se administrou máis aló das 3 horas da lesión non houbo beneficio na mortalidade e algúns suxiren un maior risco de sangrado, posiblemente unha manifestación de coagulación intravascular diseminada trombótica. Especificando a análise por subgrupos, mostrouse que a administración temperá de ácido tranexámico reduciu a morte por sangrado, independentemente do tipo de lesión (tanto trauma pechado como penetrante) e sangrado/gravidade (a xulgar pola presión arterial sistólica inicial e a puntuación de coma de Glasgow). Sobre a base dos resultados do ensaio CRASH-2, o ácido tranexámico incluíuse na lista da Organización Mundial da Saúde (OMS): Lista de Medicamentos Esenciais e tamén se incorporou aos protocolos de trauma en moitos países ao redor do mundo.

É probable que o tratamento de pacientes con traumatismos hemorráxicos con ácido tranexámico sexa moi rendible en países de ingresos tanto baixos como medios e altos.

## Ácido tranexámico e hemorragia posparto

A hemorragia posparto é a principal causa de mortalidade materna en todo o mundo. Había aproximadamente 300.000 mortes maternas en todo o mundo en 2010, máis dunha cuarta parte (27%) das cales se estima que foron debidas a unha hemorragia. Isto significa que hai unha morte materna de posparto por hemorragia cada 6 min nalgún lugar do mundo. Aínda que a maioría das mortes ocorren en países con ingresos baixos e medios, a hemorragia posparto é tamén unha das principais causas de mortalidade materna en países de altos ingresos. As mulleres con hemorragia posparto teñen niveis elevados de FDP que inclúen dímeros D, un biomarcador de fibrinólise. Aínda que sumado a intervencións médicas e cirúrxicas adicionais pode ser utilizado para tratar o sangrado posparto, o ácido tranexámico ofrece unha forma alternativa de apoiar a hemostasia, inhibindo a acción encimática da plasmina sobre a fibrina. Dado que o ácido tranexámico reduce o sangrado cirúrxico, claramente tiña o potencial de mellorar os resultados para as mulleres con hemorragia.

### O ensaio WOMAN

Aínda que houbo varios ensaios pequenos de ácido tranexámico na hemorragia obstétrica, a maioría dos cales mostraron unha diminución na perda de sangue, eran de mala calidade e demasiado pequenos para avaliar resultados importantes.

O ensaio iniciouse en 2009, co obxectivo de proporcionar probas sólidas e definitivas sobre o uso de ácido tranexámico na hemorragia posparto. Os resultados deste estudo multicéntrico, aleatorizado, dobre cego, controlando efecto fronte a placebo do efecto do ácido tranexámico sobre a morte ou histerectomía en mulleres con hemorragia posparto, publicáronse en 2017. Un total de 20.060 mulleres con diagnóstico clínico de hemorragia no puerperio foron asignadas ao azar para recibir ácido tranexámico (1 g por vía intravenosa, seguido por unha segunda dose se o sangrado continúa despois de 30 min ou reinicia dentro das 24 horas da primeira dose) ou placebo emparellado. O resultado primario foi a morte por todas as causas ou histerectomía dentro dos 42 días de asignación ao azar, coa morte por hemorragia como resultado secundario clave. En base aos resultados do ensaio CRASH-2 e cambios temporais na fibrinólise observados despois do parto, levou a cabo unha análise de subgrupos do efecto do ácido tranexámico sobre a morte por hemorragia por tempo ata o tratamento. Outras análises de subgrupos incluíron o efecto do ácido tranexámico sobre a morte por sangrado por tipo de parto e causa da hemorragia.

O ácido tranexámico reduciu significativamente a morte por hemorragia (RR= 0,81, IC 95% 0,65e1,0 0;  $P= 0,045$ ), sen aumento de eventos tromboembólicos nin de complicacións. O efecto sobre a morte polo sangrado foi maior cando se administrou ácido tranexámico dentro das 3 horas posteriores ao parto (RR= 0,69, IC do 95 % 0,52e0,91;  $P=0,008$ ). Cando se administrou máis aló das 3 horas do parto, non houbo unha redución aparente en morte por hemorragia (RR = 1,07, IC 95% 0,76-1,51;  $P= 0,70$ ). Non houbo evidencia de que o efecto variou segundo o tipo de parto ou a causa da hemorragia.

Mentres o estudo estaba en marcha, fíxose evidente que a decisión de realizar unha histerectomía foi a miúdo realizada en ou antes da asignación ao azar. Penseuse que a inclusión de tales procedementos e o non sangrado nas causas de morte na análise diluirían o efecto do tratamento. Como era de esperar, non houbo ningún efecto sobre o resultado composto de morte por todas as causas ou histerectomía. No xuízo de WOMAN e outros ensaios de tratamentos hemostáticos, a morte por hemorraxia foi o punto final máis apropiado.

O 28% das mortes no ensaio WOMAN atribuíronse a causas non hemorráxicas, incluídas complicacións como sepse e insuficiencia orgánica, que é pouco probable que se vexan afectadas polo ácido tranexámico.

Un subestudio, dentro do ensaio WOMAN, examinou o mecanismo de acción do ácido tranexámico. Cento sesenta e sete participantes no ensaio WOMAN en Nixeria incluíronse no ETAC (Effect of ácido tranexámico sobre a coagulación), cuxo obxectivo era avaliar o efecto do ácido tranexámico sobre a fibrinólise e a coagulación durante a hemorraxia posparto, comparando os niveis de dímero D, a lise do coágulo e a coagulación nos grupos de tratamento e placebo. O estudo atopou que o aumento da fibrinólise é común en mulleres con hemorraxia posparto e que a fibrinólise se reduce con ácido tranexámico, como o demostran os niveis máis baixos de dímero D no grupo do ácido tranexámico (-2,16 mg/l, IC do 95 % - 4,3 a 0,00, p=0,05).

### **O ácido tranexámico na contorna clínica**

O ácido tranexámico debe estar dispoñible en todo momento nos centros de atención obstétrica de emerxencia: é rendible, estable á calor e amplamente dispoñible, cunha longa vida útil. Unha avaliación económica que usou datos do ensaio WOMAN para avaliar a relación custo-efectividade do ácido tranexámico temperán para o tratamento habitual do coidado das mulleres con hemorraxia posparto en Nixeria e Paquistán chegou á conclusión de que é probable que sexa altamente rendible. Unha revisión Cochrane de axentes antifibrinolíticos utilizados para o tratamento da hemorraxia posparto identificaron tres ensaios elixibles, dous dos cales compararon ácido tranexámico intravenoso con placebo ou atención estándar (o ensaio WOMAN e un ensaio francés). O ensaio francés asignou ao azar a 152 mulleres con hemorraxia posparto, definida como perda de sangue > 800 ml despois do parto vaginal, para recibir doses altas de ácido tranexámico (unha dose de carga de 4 g durante 1 hora seguida dunha infusión de 1 g durante 6 horas) ou a atención estándar. Un metanálise de 20.172 mulleres do ensaio WOMAN e o ensaio francés antes mencionado demostraron que o ácido tranexámico reduce o risco de morte por hemorraxia (RR  $\frac{1}{4}$  0,81, IC 95% 0,65-1,00), sendo máis eficaz o tratamento precoz. Sobre a base desta revisión, a OMS actualizou a súa recomendación sobre o uso de ácido tranexámico para o tratamento da hemorraxia posparto. A OMS recomenda enfáticamente o tratamento temperán da hemorraxia posparto (dentro das 3 horas posteriores ao nacemento) con ácido tranexámico intravenoso, usando o mesmo réxime de dosaxe que o utilizado no ensaio WOMAN e unha dose fixa de 1 g en 10 ml (100 mg/ml) por vía intravenosa a razón de 1 ml por minuto. Débese administrar unha segunda dose intravenosa de 1 g se o sangrado continúa despois de 30 min ou se reinicia dentro das 24 horas da primeira dose. O ácido tranexámico debe administrarse a todas as mulleres con “perda de sangue clinicamente estimado de máis de 500 ml despois do parto vaginal ou 1000 ml despois da cesárea, ou calquera perda de sangue que sexa suficiente para comprometer a estabilidade hemodinámica”, independentemente da causa da hemorraxia.

O ácido tranexámico debe usarse ademais en todos os tratamentos habituais para o manexo do posparto. En hemorraxias, incluíndo intervencións médicas (uterotónicos), non cirúrxicas e cirúrxicas.

Aínda que se pode mesturar con algunhas solucións para perfusión, incluídas solucións de electrólitos, solucións de carbohidratos, solucións de aminoácidos e solucións de dextrano, non debe mesturarse con sangue para transfusión ou solucións que conteñan manitol ou penicilina. Outras restricións de uso inclúen mulleres cunha clara contraindicación para a terapia antifibrinolítica, como un evento tromboembólico coñecido durante o embarazo, hipersensibilidade coñecida ao ácido tranexámico, coagulación intravascular activa ou antecedentes de coagulopatía.

### **Por que o tratamento urxente é crítico?**

O tempo é esencial con respecto ao tratamento de pacientes con hemorraxia potencialmente mortal. O tratamento urxente da hemorraxia posparto con ácido tranexámico é importante por dúas razóns. Primeiro, as mulleres con hemorraxia posparto se desangran rapidamente. A maioría das mortes por hemorraxia ocorren pouco despois do parto, con máis da metade ocorrendo dentro das 8 horas. Se o tratamento atrasase, moitas mulleres que puidesen beneficiarse haberanse desangrado. En segundo lugar, o ácido tranexámico é máis efectivo cando é dado cedo. No ensaio WOMAN, unha análise de subgrupos preespecíficos atopou que o tratamento temperán dentro das 3 horas de parto reduciron o risco de morte por sangrado en case un terzo (RR= 0,69, IC do 95% 0,52 e 0,91; P= 0,008). Un metanálise de datos de pacientes individuais dos ensaios WOMAN e CRASH-2 mostrou que houbo unha redución do 10% en beneficio da supervivencia por cada atraso de 15 minutos no tratamento con ácido tranexámico. O tratamento temperán non só é máis benéfico, senón que a evidencia tamén suxire que o ácido tranexámico non ten efectos cando se administra máis de 3 horas despois do inicio do sangrado e o tratamento tardío pode ser prexudicial. A recomendación actualizada da OMS sobre o uso de ácido tranexámico para a hemorraxia posparto destaca a importancia de administralo canto antes e non máis de 3 horas despois do parto.

### **Ácido tranexámico e outros resultados maternos**

Se, como recomenda a OMS, o ácido tranexámico úsase como tratamento de primeira liña para a hemorraxia posparto, os seus efectos sobre outros resultados do paciente poderían potencialmente exceder os observados no ensaio WOMAN. Debido a que a hemorraxia posparto é unha emerxencia médica, as intervencións para reanimar á muller e controlar o seu sangrado inevitablemente teñen prioridade sobre a aleatorización nun ensaio.

O uso de tales intervencións a miúdo está ditado polos protocolos de hemorraxia maior. A presentación dos signos e os síntomas de hipovolemia dependentes do grao de perda de sangue antes da aleatorización a miúdo determinan o tratamento. Transfusións de sangue e intervencións cirúrxicas para o sangrado, como a histerectomía, por tanto, teñen unha utilidade limitada como medidas

de resultado, xa que carecen do potencial para ser influenciado polo tratamento de proba. De feito, non observamos ningún efecto sobre a transfusión (RR = 1.0 0, 95% IC 0,98e1,03; P=0,86) ou histerectomía (RR=1,02, IC 95% 0,88e1,07; P=0,84) no estudo WOMAN. De maneira similar, non houbo efecto sobre a transfusión no ensaio CRASH-2. Pola contra, o ácido tranexámico reduce a transfusión no sangrado cirúrxico. Esta discrepancia pode xurdir porque o ácido tranexámico pode administrarse antes e durante a cirurxía para reducir a dor intraoperatoria e sangrado postoperatorio, mentres que nunha contorna de emerxencia, adminístrase para tratar o sangrado existente, ao mesmo tempo que outras intervencións para a reanimación e o control da hemorraxia.

### Que segue agora?

O ácido tranexámico é un tratamento seguro, eficaz e alcanzable para a hemorraxia posparto. A axenda de investigación actual debe agora abordar a necesidade de intervencións para previr hemorraxias posparto, particularmente en grupos de alto risco. En 2015 e 2016, dúas revisións sistemáticas identificaron 12 e 26 ensaios de ácido tranexámico para a prevención da hemorraxia posparto, respectivamente. Os estudos incluídos foron xeralmente pequenos e pouco fiables con algúns fallos graves e, por tanto, proporcionou probas insuficientes. Desde entón foron publicados os resultados do TRAAP (ácido tranexámico para prevención da hemorraxia posparto despois dun parto vaginal), un ensaio multicéntrico, controlado con placebo, un ensaio dobre cego que aleatorizou a 4.079 mulleres para recibir ácido tranexámico ou placebo. Non houbo redución na hemorraxia posparto cando se definiu como perda de sangue de polo menos 500 ml; con todo, houbo unha redución do 25% en hemorraxia posparto clinicamente significativo. Estes achados suxiren que o ácido tranexámico ten potencial como profiláctico, pero necesítase un ensaio máis grande para confirmar isto. O ensaio WOMAN-2 avaliará a eficacia do ácido tranexámico para a prevención da hemorraxia posparto en mulleres con insuficiencia cardíaca moderada ou grave anemia, que confire un risco considerablemente maior.

Nos países con altos ingresos económicos, a maioría das mulleres dan a luz no hospital ou teñen acceso ao transporte en ambulancia; por tanto, os médicos ou paramédicos poden administrar ácido tranexámico por vía intravenosa ás persoas con hemorraxia posparto. En países de baixos e medianos ingresos, aproximadamente o 40% das mulleres teñen o parto no domicilio e só un transporte rudimentario. Aínda que os traballadores da saúde atenden a maioría dos partos, a maioría non pode dar drogas intravenosas. O transporte ao hospital pode levar horas e moitas mulleres deságranse antes da chegada. Aínda que o ácido tranexámico intravenoso é o tratamento de elección, non é unha opción para decenas de miles de mulleres. O ácido tranexámico intramuscular podería aumentar o acceso oportuno ao coidado. En voluntarios sans, o ácido tranexámico intramuscular alcanza niveis terapéuticos (>10 mg/L) en aproximadamente 30 min. Os traballadores da saúde están capacitados para administrar oxitocina intramuscular e poderían administrar ácido tranexámico intramuscular se se demostra que é eficaz. O uso intramuscular podería ser un tratamento salvavidas na comunidade; por tanto, máis mulleres poden ser tratadas e antes. O ácido tranexámico ten un amplo índice terapéutico e poderíase administrar unha inxección intravenosa adicional se isto chega a ser posible. As vías alternativas de administración do ácido tranexámico deben ser unha prioridade de investigación, xa recomendadas pola OMS.

Debido ás melloras na atención obstétrica de emerxencia, incluído o uso de ácido tranexámico como terapia de primeira liña, máis mulleres sobrevivirán a unha hemorraxia posparto que antes. Ademais, a incidencia da hemorraxia posparto está en aumento. En consecuencia, o número de mulleres que procedan a experimentar as consecuencias físicas e psicolóxicas da hemorraxia posparto tamén vai aumentar. Necesítase máis investigación sobre os factores de risco de morbilidade materna despois da hemorraxia posparto e as formas de reduci-la.

### Resumo

O ácido tranexámico é un análogo molecular da lisina que inhi-be a fibrinólise e a encima encargada da descomposición dos coágulos sanguíneos de fibrina, ao reducir a unión do plasminóxeno e o tPA á fibrina, por tanto previndo o sangrado. O ensaio WOMAN demostrou que o ácido tranexámico é un medicamento seguro e eficaz para o tratamento da hemorraxia posparto. Cando se administra cedo, o ácido tranexámico reduce as mortes por sangrado nun terzo. O tratamento urxente é fundamental porque as mulleres con hemorraxia posparto se desangran rapidamente e o ácido tranexámico é máis efectivo cando se administra dentro das 3 horas posteriores ao parto, con ningún beneficio aparente a partir de entón. Tras os resultados do ensaio WOMAN, a OMS recomenda que as mulleres con hemorraxia posparto clinicamente diagnosticada reciban 1 g de ácido tranexámico por vía intravenosa, tan pronto como sexa posible e non máis de 3 horas despois do parto, seguido dunha segunda dose se o sangrado continúa despois de 30 min ou se reinicia dentro das 24 horas da primeira dose. As prioridades de investigación inclúen alternativas nas vías de administración, uso do ácido tranexámico para a prevención da hemorraxia posparto e factores de risco de morbilidade despois da hemorraxia posparto.

### Puntos prácticos

- Tratar as mulleres con hemorraxia posparto clinicamente diagnosticada, definida como perda de sangue clinicamente estimada de máis de 500 ml despois do parto vaginal ou 1.000 ml despois da cesárea sección, ou calquera perda de sangue que sexa suficiente para comprometer a estabilidade hemodinámica.
- As mulleres con hemorraxia posparto deben recibir unha dose fixa de 1 g de ácido tranexámico en 10 ml (100 mg/ml) por vía intravenosa (1 ml por minuto) tan pronto como sexa posible, despois do parto e sen que pasen máis de 3 horas despois do nacemento.
- Débese administrar unha segunda dose de 1 g por vía intravenosa se o sangrado continúa despois de 30 min ou se reinicia dentro das 24 horas da primeira dose.
- O ácido tranexámico debe administrarse ademais dos tratamentos habituais para o manexo da hemorraxia posparto, incluíndo intervencións médicas (uterotónicos), non cirúrxicas e cirúrxicas, independentemente da causa da hemorraxia ou do modo de parto.
- O ácido tranexámico non debe mesturarse con sangue para transfusións ou solucións que conteñan manitol ou penicilina.

## Axenda de investigación

- Uso de ácido tranexámico para a prevención da hemorraxia posparto, particularmente en grupos de pacientes de alto risco.
- Vías alternativas de administración de ácido tranexámico para aumentar a accesibilidade e reducir o tempo para o tratamento.
- Estudos para examinar os factores de risco da morbilidade materna despois da hemorraxia posparto e investigar posibles formas de reducir estes factores de risco.

## Por que é interesante?

As hemorraxias posparto, dentro das emerxencias obstétricas, teñen a nivel prehospitalario un escaso peso en canto a número de servizos; con todo, é esa mesma falta de experiencia nas mesmas a que esperta inquietude entre os profesionais.

Así mesmo, o uso do tranexámico é xa frecuente noutros contextos da asistencia prehospitalaria e, por tanto, estaría dispoñible para o seu uso.

Este artigo (a pesar de non ser dos máis recentemente avaliados sobre o tema) é o máis completo, ao achegar información sobre múltiples aplicacións no contexto obstétrico/xinecolóxico e non circunscribirse ao “poscesarea”, no que inciden a maioría dos estudos máis recentes con similares conclusións.

## Aplicabilidade

Tomando en consideración a baixa presentación de partos prehospitalarios atendidos e as hemorraxias que os acompañan, non parece ser cuantitativamente un caso para atender con frecuencia; con todo, brinda a posibilidade de achegar a estes potenciais pacientes un fármaco dispoñible, dentro do abanico terapéutico actual dunha ambulancia de soporte vital avanzado, e nunhas doses e modos de administración congruentes coa nosa experiencia previa sen uns riscos asociados considerables.

---

# O colesterol total e a mortalidade por todas as causas segundo o sexo e a idade: un estudo de cohorte prospectivo entre 12,8 millóns de adultos

NATURE Sci Rep. 2019; 9: 1596. Published en liña 2019 Feb 7. doi: 10.1038/s41598-018-38461-e Sang-Wook Yi, Jee-Jeon Yi & Heechoul Ohrr

## Resumo

Non está claro se as asociacións entre os niveis de colesterol total (CT) e a mortalidade por todas as causas e os rangos óptimos de CT para a mortalidade máis baixa varían segundo o sexo e a idade.

En total, 12.815.006 adultos coreanos sometéronse a exames de saúde de rutina durante 2001-2004 e foron seguidos ata 2013.

Durante o seguimento morreron 694.423 persoas. Atopáronse asociacións de curvas en “U”, nos rangos CT de 50–199 e 200–449 mg/dL, cada aumento de 39 mg/dL (1 mmol/L) no CT asociouse cun 23% menos (IC do 95%: 23%,24%) e 7% máis alta (6%,7%) mortalidade, respectivamente.

### O CT tivo asociacións da curva U coa mortalidade en cada grupo de idade e sexo.

Os niveis de CT asociados coa mortalidade máis baixa foron de 210-249 mg/dL, excepto para os homes de 18-34 anos (180-219 mg/dL) e as mulleres de 18-34 anos (160-199 mg/dL) e 35-44 anos (180-219 mg/dL). As asociacións inversas para CT <200 mg/dL foron máis fortes que as asociacións positivas no rango superior.

## Antecedentes

A redución do colesterol total (CT) foi unha parte integral das campañas de saúde pública, como “Healthy People 2020” nos Estados Unidos e “UNDER 5” en Noruega, así como modelos de predición de risco de enfermidades cardiovasculares (ECV).

Este obxectivo foi apoiado principalmente polo éxito dos ensaios con estatinas que mostran que a terapia con estatinas reduciu a mortalidade por cardiopatía isquémica (ECI). A hipótese do colesterol “canto máis baixo, mellor” foi aceptada por moitos profesionais da saúde. Con todo, os ensaios con estatinas realizáronse principalmente en persoas con alto risco de enfermidade cardíaca, especialmente en homes con ECV manifesta, en quen a mortalidade por enfermidade cardíaca constituíu aproximadamente o 50% de todas as mortes.

Aínda que a morbilidade e a mortalidade específicas da enfermidade, como a mortalidade por ECI, teñen os seus méritos analíticos, a mortalidade por todas as causas é posiblemente o criterio de valoración máis importante para os pacientes ou a poboación xeral á hora de avaliar os factores de risco e a efectividade dun tratamento ou unha intervención de saúde pública para enfermidades potencialmente mortais.

Os niveis obxectivo de CT para as intervencións de saúde pública na poboación xeral deben determinarse despois dunha coidadosa consideración dos niveis asociados coa mortalidade máis baixa na poboación xeral. As asociacións da CT e a mortalidade por todas as causas, con todo, examináronse con relativa pouca frecuencia e as asociacións foron inconsistentes: atopáronse asociacións lineais positivas, inversa, curva U e curva L inversa.

Ademais, os niveis de colesterol difiren segundo o sexo e a idade. Non está claro se e en que medida as asociacións do colesterol coa mortalidade difiren segundo o sexo e a idade.

A través dun gran estudo de cohorte prospectivo, entre máis de 12 millóns de participantes, examinamos se a asociación entre os niveis de CT e a mortalidade por todas as causas variaba segundo o sexo e a idade e estimamos os niveis específicos de CT por sexo e idade asociados coa mortalidade máis baixa. Ademais, preséntanse estimacións detalladas das concentracións medias (e medianas) da CT segundo o sexo e a idade.

## **Método**

### **Estudo poboacional e seguimento**

O 97% da poboación coreana dispón de seguro médico obrigatorio a través do Servizo Nacional de Seguro de Saúde (NHIS). O estudo korean Metabolic Risk Factor (KOMERIT) incluíu a 12.845.017 beneficiarios de NHIS de 18 a 99 anos de idade que se someteron a exames de saúde de rutina de 2001 a 2004.

Excluíuse as persoas (n = 26.136) con información faltante sobre o colesterol total sérico, a glicosa en xaxún, a presión arterial e o índice de masa corporal (IMC), do mesmo xeito que 3.665 individuos con medidas antropométricas extremas e outros 210 cunha data faltante do exame de saúde.

A poboación final do estudo incluíu a 12.815.006 participantes, que foron seguidos ata o 31 de decembro de 2013 a través do Rexistro de Residentes de Corea.

O NHIS concedeu aos autores acceso aos datos anonimizados sen o consentimento informado específico dos participantes de acordo coa lei coreana.

Este estudo foi aprobado pola Xunta de Revisión Institucional da Universidade Católica Kwandong cunha renuncia ao consentimento informado. A lista de verificación Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) para estudos de cohortes utilizouse para guiar o informe do noso estudo.

### **Recollida de datos**

O CT sérico e a glicosa en xaxún obtivéronse utilizando métodos encimáticos. A presión arterial mediuse unha vez en posición sentada, utilizando un esfigmomanómetro de mercurio estándar e a presión arterial sistólica mediuse como o primeiro son de Korotkoff. O peso e a altura medíronse ao quilogramo e centímetro máis próximos, respectivamente.

O IMC calculouse por peso en quilogramos dividido polo cadrado de altura en metros ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). A información sobre os antecedentes de tabaquismo, o consumo de alcol e as enfermidades cardíacas ou cancros coñecidos recompilouse a través dun cuestionario autoadministrado.

Aplicouse un protocolo estándar rexistrado oficialmente polo goberno coreano para os exames de saúde e a recompilación de datos. Realizáronse regularmente avaliacións externas da calidade da química clínica.

### **Análise estatística**

As concentracións basais de CT clasificáronse principalmente en 18 grupos (mg/dL; <120, 120–129 a 270–279 en incrementos de 10,  $\geq 280$ ). Utilizouse como referencia a categoría de colesterol coa mortalidade máis baixa (220–229 mg/dL) en todos os participantes. Nunha análise adicional utilizáronse tres grupos (<200 [referencia, desexable], 200–239 [límite alto] e  $\geq 240$  [alto]), definidos de acordo cos puntos de corte propostos polo Programa Nacional de Educación sobre o Colesterol (NCEP) de EE UU. Na análise de spline utilizouse unha transformación de spline cúbica restrinxida de TC con 5 nós (138, 170, 191, 213 e 260 mg/dL; 5°, 27,5°, 50°, 72,5° e 95° perceptís en todos os participantes) para avaliar as asociacións non lineais.

Os cocientes de riscos instantáneos (CRI) para a morte calculáronse utilizando modelos de riscos proporcionais de Cox estratificados por idade (anos) ao comezo do estudo (18–24, 25–34, 35–44, 45–54, 55–64, 65–74 ou 75–99). No modelo multivariable, as variables de seguimento axustáronse para: idade ao comezo (variable continua; dentro de cada grupo de idade), sexo, estado de tabaquismo (fumador actual, ex fumador, nunca fumador ou falta de información), frecuencia de consumo de alcol (ningún, 2 días/mes-2 días/semana, 3-7 días/semana ou falta de información), actividade física (polo menos unha vez á semana; si ou non), presión arterial sistólica (<120, 120–139 ou  $\geq 140$  mm Hg), glicosa en xaxún (<100, 100–125 ou  $\geq 126$  mg/dL) e IMC (<18,5, 18,5–24,9, 25–29,9 ou  $\geq 30$   $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Os rangos óptimos aparentes de TC para a supervivencia determináronse mediante unha inspección xeral da asociación curvilínea. Xeralmente, o intervalo de 40 mg/dL (aproximadamente 1 mmol/L) co risco máis baixo (a media xeométrica non ponderada

máis baixa dos HR en 4 categorías consecutivas de CT na análise categórica e en 5 niveis consecutivos de TC de 10 mg/dL na análise de spline [por exemplo, os puntos de 200, 210, 220, 230, 240 mg/dL]), consideráronse os rangos óptimos. As análises de subgrupos por sexo e idade, así como varias análises categóricas, spline e lineais serviron como análises de sensibilidade. Todos os valores p eran de 2 caras. Todas as análises utilizaron SAS versión 9,4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Aprobación ética: este estudo foi aprobado pola Xunta de Revisión Institucional da Universidade de Kwandong (Gangneung, República de Corea).

## Resultados

Durante unha media de 10,5 anos de seguimento, faleceron 454.546 homes e 239.877 mulleres. Ao comezo do estudo, a idade media  $\pm$ SD dos participantes foi de 44,4  $\pm$ 14,2 anos, o seu nivel medio de CT foi de 194,2  $\pm$ 49,0 mg/dL e o 11,2% dos participantes tiñan niveis altos de CT ( $\geq$ 240 mg/dL). Os individuos con niveis máis altos de CT eran maiores e tiñan maiores niveis de glicosa en xaxún, presión arterial sistólica e IMC. As persoas con CT  $\geq$ 240 mg/dL tendían a non beber e tiñan máis probabilidades de ter enfermidade cardíaca comórbida, accidente cerebrovascular ou cancro. O número de individuos foi máis alto no rango de CT de 180-189 mg/dL.

### Concentracións de CT segundo sexo e idade

Os homes tiñan en media niveis de CT máis altos que as mulleres entre 24-25 e 48-49 anos de idade, mentres que as mulleres tiñan niveis máis altos que os homes nos rangos de idade de 18-23 anos e  $\geq$ 50 anos. Entre os homes, os niveis medios de CT aumentaron de 159,0 mg/dL aos 18-19 anos a un máximo de 201,4 mg/dL aos 50-51 anos, e entre as mulleres, os niveis medios aumentaron de 170,5 mg/dL aos 20-21 anos a un máximo de 212,4 mg/dL aos 56-57 anos. A diminución dos niveis de CT tras alcanzar os valores máximos foron maiores en homes que en mulleres. O gradiente de aumento nos niveis de CT coa idade foi máis pronunciado, de 18-19 a 28-29 anos nos homes, mentres que foi máis pronunciado de 44-45 a 52-53 anos nas mulleres.

### Asociacións entre o colesterol total e a mortalidade

Atopáronse asociacións da curva U entre os niveis de CT e a mortalidade, tanto en homes como en mulleres. O rango de CT asociado coa mortalidade máis baixa foi de 210-249 mg/dL. Cando se considerou máis a fondo a idade, observáronse asociacións da curva en U, independentemente do sexo ou a idade, e o rango óptimo de CT para a supervivencia foi de 210-249 mg/dL para cada grupo de idade-sexo, excepto para os homes aos 18-34 anos (180-219 mg/dL) e para as mulleres aos 18-34 anos (160-199 mg/dL) e aos 35-44 anos (180-219 mg/dL).

Na análise spline, os rangos de CT asociados coa mortalidade máis baixa foron de aproximadamente 200-240 mg/dL, excepto para os homes aos 18-34 anos (aproximadamente 180-220 mg/dL) e para as mulleres aos 18-34 anos (aproximadamente 160-200 mg/dL) e aos 35-44 anos (aproximadamente 180-220 mg/dL). Ao asumir asociacións lineais para os niveis de CT de 50-449, 50-199 e 200-449 mg/dL, cada aumento de 39 mg/dL (1 mmol/L) na CT asociouse cunha mortalidade un 8% menor (HR = 0,92, IC do 95% = 0,917-0,922), un 23% menor (HR = 0,77, IC do 95% = 0,76-0,77) e un 7% máis alta (HR = 1,07, IC do 95% = 1,06-1,07), respectivamente.

A niveis de colesterol  $<$ 200 mg/dL, as asociacións inversas foron as máis fortes en homes de 45 a 54 anos e mulleres de 55 a 64 anos, o grupo de idade co nivel medio de CT máis alto en ambos os sexos (Pinteraction [idade]  $<$ 0,001). A niveis de colesterol  $\geq$ 200 mg/dL, os HR por 39 mg/dL (1 mmol/L) foron máis altos nos grupos máis novos (de 18 a 44 anos) e máis baixos no grupo de maior idade (de 75 a 99 anos) en ambos os sexos (Pinteraction [idade]  $<$ 0,001). As asociacións foron modestamente máis fortes nos homes que nas mulleres nos niveis de CT de 50-449, 50-199 e 200-449 mg/dL (Pinteracción [sexo]  $<$ 0,001 en cada rango de CT), cando se combinaron todas as idades. A niveis de colesterol  $<$ 200 mg/dL, os homes tiveron asociacións inversas máis fortes que as mulleres en grupos de idade  $<$ 65 anos.

### Asociacións entre clasificacións estándar de CT

En comparación cos niveis desexables de  $<$ 200 mg/dL, os niveis altos limítrofes de 200-239 mg/dL asociáronse cun menor risco de mortalidade en cada grupo de idade-sexo, excepto para as mulleres de 18 a 34 anos, mentres que os altos niveis de  $\geq$ 240 mg/dL se asociaron cun menor risco en ambos os sexos e en cada grupo de idade, excepto nas mulleres de 18 a 44 anos e os homes de 18 a 34 anos, en quen os niveis altos se asociaron cun aumento da mortalidade.

## Discusión

Observouse unha relación en forma de U entre a CT e a mortalidade en cada grupo de idade-sexo. Os niveis de CT asociados coa mortalidade máis baixa foron de 210-249 mg/dL en ambos os sexos en todos os grupos de idade, excepto nos grupos máis novos de homes, de 18 a 34 anos (180 a 219 mg/dL) e mulleres de 18 a 34 anos (160 a 199 mg/dL) e de 35 a 44 anos (180 a 219 mg/dL). A niveis de CT de 50-199 e 200-449 mg/dL, cada aumento de 39 mg/dL (1 mmol / L) en CT asociouse cunha mortalidade 23% menor (95% IC = 23-24%) e 7% máis alta (6-7%) mortalidade, respectivamente.

As asociacións inversas no rango inferior de CT foron máis fortes nas idades para as cales os niveis medios de CT foron máis altos (homes de 45 a 54 anos e mulleres de 55 a 64 anos), mentres que as asociacións positivas no rango superior de CT foron máis fortes nos máis novos de idades ( $<$ 45 anos) en ambos os sexos.

Tanto as asociacións inversas no rango inferior de CT como as asociacións positivas no rango superior de CT debilitáronse coa idade avanzada máis aló das idades coas asociacións máis fortes. Estudos de cohortes anteriores reportaron resultados inconsistentes sobre a forma das asociacións entre a CT e a mortalidade por todas as causas, incluídas as asociacións lineais positivas, inversas,

curva en U e curva L inversa (ou curva J inversa). Algúns estudos previos suxeriron diferentes formas de asociacións por sexo e idade. A asociación entre a CT e a mortalidade modificouse substancialmente por idade e, en menor grao, por sexo, no noso estudo. Este estudo demostrou claramente que a forma de asociación é unha curva en U en cada sexo e cada grupo de idade, incluídos os de 75 a 99 anos (idade media: 79,0 anos), que constituíu 154.321, 80.776 e 18.080 persoas maiores de 75 a 79 anos, de 80 a 84 anos e de  $\geq 85$  anos, respectivamente. Considerando o menor tamaño do efecto asociado á ALTA CT coa idade avanzada nos anciáns, non é de estrañar que estudos previos realizados principalmente en poboacións de idade avanzada atopasen asociacións xeralmente inversas ou inversas da curva L. Ademais, as asociacións positivas previamente reportadas en adultos máis novos poden explicarse polas asociacións positivas máis fortes e o menor rango óptimo en idades máis novas observadas no noso estudo, combinadas coas maiores concentracións de CT e maiores proporcións de morbilidade e mortalidade por enfermidades cardíacas nas poboacións occidentais.

Os expertos do NCEP clasificaron os niveis de CT en 3 categorías:  $<200$ ,  $200-239$  e  $\geq 240$  mg/dL, como desexables, niveis altos e altos, respectivamente, baseándose principalmente na asociación entre TC e IHD21. No estudo actual, con todo, os niveis de CT de  $210-249$  mg / dL e aproximadamente  $200-240$  mg/dL asociáronse coa mortalidade máis baixa nas análises categóricas e spline, respectivamente. O noso estudo suxeriu que os rangos óptimos para a supervivencia xeral son máis altos que os da CI. Do mesmo xeito, tamén se notificou un rango óptimo máis alto para a supervivencia global que para a mortalidade por EIC para o IMC23. Pola contra, os rangos óptimos para a mortalidade por todas as causas e a mortalidade por EIC foron similares para a glicosa e a presión arterial en xaxún. Os niveis de colesterol poden ser un marcador de saúde xeral, en lugar dun marcador específico para CVD. Mesmo dentro dos subtipos de ECV, os rangos de CT asociados co risco máis baixo non foron consistentes. Por exemplo, para o accidente cerebrovascular, os niveis de CT  $<200$  mg/dL non se asociaron coa mortalidade máis baixa nos estudos de cohortes prospectivos, e os ensaios aleatorizados non proporcionaron probas claras de se as terapias hipolipemiantes, incluídas as estatinas, reducen a mortalidade por accidente cerebrovascular. Suxeriuse que o accidente cerebrovascular hemorráxico, as enfermidades respiratorias (especialmente a enfermidade pulmonar obstructiva crónica), as enfermidades dixestivas (especialmente a enfermidade hepática) e varios cancros asócianse con niveis máis baixos de CT; por tanto, os rangos asociados co risco máis baixo poderían ser mesmo máis altos para estas enfermidades que os da mortalidade por todas as causas. Con todo, non foi posible examinar se as asociacións diferiron segundo a causa da morte, debido á falta de dispoñibilidade de datos.

A causalidade inversa suxeriuse como unha explicación da maior mortalidade asociada con niveis baixos de colesterol. Con todo, un estudo de seguimento a longo prazo nunha poboación xaponesa-estadounidense mostrou que os individuos con niveis baixos de colesterol mantidos durante un período de 20 anos tiñan a peor mortalidade por todas as causas e concluíu que era pouco probable que a causalidade inversa explicase por completo a maior mortalidade asociada co colesterol baixo. Tamén se observaron rangos óptimos máis baixos para a supervivencia a idades máis temperás que a idades máis avanzadas para o IMC, mentres que se atoparon rangos consistentes independentemente do sexo e a idade para a presión arterial e a glicosa en xaxún. É necesario investigar se as diferentes proporcións de mortalidade por causa específica por idade conducen ao rango óptimo máis baixo a idades máis temperás.

Os niveis específicos de CT por sexo e idade no estudo actual de coreanos foron máis baixos que os reportados noutros países de altos ingresos, incluídos O Xapón, Inglaterra e Estados Unidos. Con todo, a distribución dos niveis de CT por sexo e idade foi xeralmente similar á doutras poboacións rexionais e étnicas, aínda que non sempre se dispón de información detallada. Os niveis de CT alcanzaron o seu punto máximo aos 50-51 anos nos homes e aos 56-57 anos nas mulleres, e despois da idade máxima, os niveis diminuíron máis rapidamente nos homes que nas mulleres. O punto de cruzamento dos niveis medios de CT entre sexos ocorreu á idade de 50-51 anos, exactamente á idade media da menopausa. A forte diminución no estróxeno corresponde ao forte aumento na CT que se observou nas mulleres ao redor do momento da menopausa no estudo actual.

Os ensaios aleatorizados proporcionaron evidencia de que a terapia con estatinas pode reducir o risco de mortalidade xeral en persoas con maior risco cardiovascular, principalmente debido á redución da mortalidade por enfermidade cardíaca.

A evidencia, con todo, pode non ser o suficientemente definitiva como para afirmar que “canto menor sexa o colesterol, mellor” para a redución da mortalidade por todas as causas na poboación xeral cun risco relativamente baixo de enfermidade cardíaca. As pautas actuais de colesterol baséanse en gran medida no risco de enfermidade cardíaca e recomendan un rango de TC de  $<200$  mg/dL segundo sexa desexable. O rango de CT  $<200$  mg/dL, con todo, pode non ser necesariamente un signo de boa saúde cando se consideran outras enfermidades. As enfermidades asociadas con niveis máis baixos de CT e mecanismos potenciais non se identificaron de maneira concluínte. Dado que as asociacións inversas no rango inferior de CT foron máis fortes que as asociacións positivas no rango superior de CT, a identificación de enfermidades está asociada con niveis máis baixos de CT e unha maior comprensión dos mecanismos da devandita asociación na poboación xeral. Á espera de máis investigación para a súa aclaración, a avaliación e o tratamento coidadosos poderían aumentar a probabilidade de prever e diagnosticar enfermidades potencialmente mortais nunha etapa máis temperá en adultos con niveis baixos de CT.

Un grande número de participantes, a natureza prospectiva do estudo e o seguimento completo da morte son fortalezas claras deste estudo. Outra fortaleza importante é que os participantes do estudo eran étnicamente homoxéneos e vivían nunha contorna similar cuberta polo mesmo sistema de atención médica. Outra é que este estudo estimou o risco de mortalidade asociado cos niveis de CT por baixo de 120 mg/dL.

Con todo, hai limitacións. En primeiro lugar, non se valorou o uso dos medicamentos hipolipemiantes. O risco asociado co colesterol alto podería ser subestimado. Con todo, en Corea, a mortalidade por EIC representou só aproximadamente o 5% da mortalidade por todas as causas, e só o 10% das persoas con hipercolesterolemia recibiron terapia hipolipémica. Por tanto, é probable que o impacto de non considerar o uso de medicamentos sexa modesto e os niveis de CT neste estudo xeralmente reflicten niveis sen medicamentos hipolipemiantes. Da mesma maneira, este estudo non puido determinar se o colesterol baixo inducido por estatinas aumenta a mortalidade.

En segundo lugar, outras medidas lipídicas, como os niveis de lipoproteínas de baixa densidade e colesterol de lipoproteínas



de alta densidade, non estaban dispoñibles. As pautas recentes de manexo da dislipidemia céntranse máis estreitamente nestas subfraccións de colesterol, polo que a aplicación directa dos nosos achados á atención individual do paciente podería ser algo limitada. Necesítanse máis estudos para determinar as asociacións específicas de sexo e idade e fraccións de colesterol.

En terceiro lugar, non se dispoñía de información sobre a mortalidade por causas específicas.

Cuarto, a xeneralización dos nosos achados pode verse afectada polo feito de que os participantes do estudo eran homoxéneamente coreanos. As asociacións da curva U poden xeneralizarse a outras poboacións étnicas, xa que a forma das asociacións foi xeralmente a mesma para cada sexo e cada grupo de idade, a pesar dos seus diferentes perfís de risco cardiometabólico. Con todo, algúns resultados, como a magnitude do risco relativo asociado coa CT e o rango de CT asociado coa mortalidade máis baixa poden variar segundo os grupos étnicos con diferentes distribucións de mortalidade por causa específica e a utilización da atención médica relacionada coa dislipemia.

En conclusión, atopáronse relacións da curva U entre a CT e a mortalidade, independentemente do sexo e a idade. Os rangos de CT asociados coa mortalidade máis baixa foron de 210-249 mg/dL en cada subgrupo de idade sexual, excepto para os grupos máis novos de homes, de 18 a 34 anos (180-219 mg/dL) e mulleres de 18 a 34 anos (160-199 mg/dL) e de 35 a 44 anos (180-219 mg/dL). As asociacións inversas no rango <200 mg/dL foron máis de 3 veces máis fortes que as asociacións positivas para os niveis de colesterol  $\geq 200$  mg/dL, excepto para os adultos máis novos. As asociacións positivas no rango superior de CT foron máis fortes para os adultos máis novos e debilitáronse coa idade avanzada. Os niveis de CT <200 mg/dL poden non ser necesariamente un signo de boa saúde. A identificación e o manexo adecuado das enfermidades asociadas con niveis máis baixos de CT poderían mellorar a supervivencia.

## Por que é interesante?

A maioría dos estudos e referencias sobre o colesterol que se usan como marcadores no ámbito sanitario teñen como punto de partida a visión do risco cardiovascular e están en gran medida enfocados á melloría do mesmo mediante a súa redución con estatinas e outros fármacos hipolipemiantes.

Esta visión exclúe a potencial influencia que o colesterol podería ter sobre outras causas na mortalidade global e non está exenta de conflitos de intereses, debido á frecuente promoción destes estudos pola farmaindustria relacionada coas estatinas.

Este artigo (aínda que non está exento de limitacións) ofrece unha visión do tema desde o punto de vista de investigadores do ámbito da nutrición e cun enfoque máis próximo á saúde pública que á cardioloxía.

A metodoloxía do estudo (cunha mostra xigantesca, sen perdas por mostraxe estatística e unha poboación moi homoxénea) aparentemente debería evitar a posibilidade de rumbos de selección; un deseño prospectivo de cohortes e unha clara identificación no mesmo das súas limitacións confírenlle un nivel de evidencia suficientemente elevado para ponderar os seus resultados, poñendo de manifesto a necesidade dunha abordaxe máis profunda con outras fraccións lipídicas e que permita individualizar os niveis de referencia de colesterol para subgrupos de risco e non cun valor estándar común para toda a poboación.

## Aplicabilidade

Aínda que é certo que este non parece ser un estudo relacionado coa emerxencia prehospitalaria, a hipercolesterolemia é un antecedente utilizado como factor de risco cardiovascular, que frecuentemente os profesionais utilizamos como unha sorte de “verdade absoluta” nas nosas avaliacións e recomendacións de educación sanitaria á poboación, sen valorar as súas implicacións sobre a saúde global do paciente.

A lectura deste artigo ofrécese como unha posibilidade de abordar o tema coa necesaria actitude crítica sobre a crecente opinión actual respecto ao colesterol de “canto máis baixo, mellor”.

