



Universitat
de les Illes Balears

TRABAJO DE FIN DE GRADO

RESULTADOS DE LAS REDUCCIONES EXTREMAS DEL COLESTEROL LDL EN LA SALUD CARDIOVASCULAR

Natalí Zarco Johansson

Grado en Medicina

Facultad de Medicina

Año Académico 2021-22

RESULTADOS DE LAS REDUCCIONES EXTREMAS DEL COLESTEROL LDL EN LA SALUD CARDIOVASCULAR

Natalí Zarco Johansson

Trabajo de Fin de Grado

Facultad de Medicina

Universitat de les Illes Balears

Año Académico 2021-22

Palabras clave del trabajo:

Colesterol LDL; Aterosclerosis; Riesgo cardiovascular; Prevención; Tratamiento hipolipemiente

Nombre del Tutor del Trabajo: José María Gámez

Se autoriza a la Universidad a incluir este trabajo en el Repositorio Institucional para su consulta en acceso abierto y difusión en línea, con fines exclusivamente académicos y de investigación

Autor/a		Tutor/a	
Sí	No	Sí	No
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Resumen

Numerosas vías han demostrado la estrecha relación entre el colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL) y la formación de placas de aterosclerosis, que a su vez constituye la principal causa de enfermedad cardiovascular. Es por ello que el colesterol LDL supone uno de los principales factores de riesgo y su disminución se plantea como un importante objetivo terapéutico en pacientes con riesgo cardiovascular.

El avance en el tratamiento farmacológico hipolipemiente ha permitido alcanzar concentraciones muy bajas de colesterol LDL en plasma. Sin embargo, su beneficio y seguridad han sido cuestionadas.

En esta revisión bibliográfica se exponen los resultados obtenidos con la disminución de los niveles plasmáticos de colesterol LDL. El resultado deriva en un mayor beneficio clínico conforme se alcanza la disminución extrema de las cifras de colesterol LDL, la cual no ha mostrado un impacto negativo en la salud.

Índice

1. Introducción	5
2. Objetivos.....	6
3. Metodología.....	7
4. Resultados.....	8
Contextualización epidemiológica	8
Papel del colesterol.....	9
Medición del colesterol LDL.....	10
Riesgo cardiovascular	11
Hipolipemiantes	12
Relación colesterol LDL y enfermedad cardiovascular	13
Reducciones extremas de colesterol. Hipótesis “LDL cero”	16
5. Conclusión	20
6. Referencias.....	21
7. Anexos	24

1. Introducción

La principal causa de mortalidad en nuestro medio es la enfermedad cardiovascular, compuesta principalmente por la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular. (1,2) Los factores de riesgo cardiovascular constituyen una de las principales dianas en la prevención de la enfermedad cardiovascular por ser, en su mayoría, factores modificables. (1) Actualmente, se utilizan escalas de estimación para valorar el riesgo cardiovascular y determinar así la necesidad de acción terapéutica, cuya intensidad será proporcional al riesgo. (3,4)

Uno de los principales objetivos en el abordaje del paciente con riesgo cardiovascular es el colesterol LDL. Las sociedades europeas, European Society of Cardiology (ESC) y European Atherosclerosis Society (EAS), establecen, bajo la evidencia científica, unos valores objetivo de colesterol LDL de acuerdo al riesgo asociado y a la situación individual. (4)

En las sucesivas actualizaciones de estas guías sobre el manejo de la dislipemia se observa que los niveles objetivo de colesterol LDL son cada vez menores. En la última actualización del año 2019 se recomienda obtener unas cifras de colesterol LDL por debajo de los 55 mg/dL en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular mientras que en la anterior versión del año 2016 el objetivo de colesterol LDL plasmático en este perfil de paciente se encontraba por debajo de los 70 mg/dL. (4)

Estos valores son trasladados a la práctica clínica por provenir de organismos de referencia pero, ¿No supone un riesgo alcanzar unas cifras de colesterol tan disminuidas?

2. Objetivos

Objetivo principal

Relacionar la concentración extremadamente baja del colesterol LDL con la salud cardiovascular.

Objetivos secundarios

- Conocer el proceso de aterosclerosis .
- Conocer la medición del colesterol LDL en plasma.
- Establecer la relación entre el colesterol LDL y la enfermedad cardiovascular.
- Revisar la hipótesis “LDL cero”.
- Valorar los efectos nocivos de las cifras extremadamente bajas de LDL.

3. Metodología

La información expuesta en este trabajo ha sido adquirida a través de las bases de datos Pubmed y ScienceDirect.

Para la obtención de la misma se han utilizado, en una primera búsqueda, términos como “colesterol”, “cholesterol LDL”, “atherosclerosis”, “cardiovascular risk”. En una segunda búsqueda más específica se han empleado términos como “statin therapy”, “colesterol cero” o “extremely low LDL”.

Se han seleccionado un total de 28 documentos, en su mayoría revisiones bibliográficas, tanto en español como en inglés.

A raíz de la lectura de diferentes artículos se ha accedido a otras fuentes de información, algunas de ellas de interés y que por tanto también han sido seleccionadas para el desarrollo de este trabajo. En todo momento se han seleccionado artículos accesibles a su versión completa de manera gratuita.

4. Resultados

Contextualización epidemiológica

Se estima que un 25,7% de la población española mayor de 16 años presenta un factor de riesgo cardiovascular. Los datos de la Encuesta de Salud de la Fundación Española del Corazón muestran que en 2021 un 22,2 % de la población mayor de 16 años presenta hipertensión y un 22,8% hipercolesterolemia. A ellos se añaden otros factores de riesgo como son el sobrepeso y la obesidad con cifras demoledoras de un 33,8% y 16% respectivamente, la diabetes con un 7,1% y el tabaco con un 15,9%. También se pone de manifiesto otros factores de riesgo como la falta de sueño, presente en un 36,2% de la población muestral, el estrés, en un 17,4%, o el sedentarismo, en un 19,4%. (2)

Los prevalencia de hipercolesterolemia es muy similar entre hombres y mujeres, cercana al 23%. En cambio, si se analiza por grupos de edad, se observa que hay un claro aumento en la prevalencia de hipercolesterolemia en relación al envejecimiento. La población con edades comprendidas entre los 55 y los 74 años presentan valores de colesterol tres veces superiores a los de la población joven entre 16 y 35 años y 1,5 veces superior a la población entre 36 y 54 años. La presencia de 2 o más factores de riesgo cardiovascular también es superior en el grupo de mayor edad. (2)

El estudio DARIOS determinó la prevalencia de dislipemia durante la primera década del siglo XXI que alcanzaba el 40% en personas entre 35 y 74 años. (1) Actualmente, se sitúa en 20,2% en la población entre 36-54 años y 33,6% en los mayores de 55 años. (2)

Proceso aterosclerosis

Se conoce a la aterosclerosis como un fenómeno patológico en la capa íntima de las arterias, producto de toda una cadena de complejos procesos y lesiones. (5) Su relación causal con los lípidos se remonta a principios del siglo XX. (5,6) Los conceptos de “estría grasa” y “placa fibrosa”, nominados por Rokitansky y Virchow respectivamente, constituyeron los primeros hallazgos. Fue en los años 50 cuando se sumó el término “ateroma”, caracterizado por una composición con predominio lipídico en contraposición a la placa fibrosa en la que predomina el colágeno. Mediante la observación histológica se han establecido diferentes fases de progresión, siendo las primeras de ellas asintomáticas. (5) De esta manera, se acepta que es ya en las primeras décadas de vida cuando se inicia el proceso de formación de aterosclerosis con lesiones mínimas que pueden

progresar debido a la existencia de factores de riesgo como los mencionados en el apartado anterior. (5,7)

La disfunción endotelial es la primera alteración en el proceso de formación de la placa aterosclerótica. En condiciones normales el colesterol LDL es devuelto al torrente vascular mediante el sistema de transporte inverso del colesterol, en cuyo proceso participa el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL). El aumento en la permeabilidad de la pared vascular permite un mayor paso del colesterol LDL a través de ella por lo que la capacidad de este sistema se ve debilitada. (7)

Se produce así la acumulación de las LDL en el espacio subendotelial, donde serán oxidadas por los macrófagos que cuentan con receptores de gran afinidad por ellas. Cuando los macrófagos captan partículas de lipoproteínas se forman las células espumosas que liberan lípidos proinflamatorios de su interior junto con productos tóxicos como radicales libres, causantes de la lesión endotelial. A su vez, los macrófagos estimulan la acumulación de lípidos en las células musculares lisas contiguas produciendo citoquinas que atraen a más macrófagos, cronificando así el proceso. También tiene lugar la liberación de factores de crecimiento tanto por los propios macrófagos como por plaquetas y células del músculo liso. Se inicia así toda una cascada inflamatoria que deriva en la proliferación de la capa media de los vasos sanguíneos y la formación de la placa aterosclerótica. (5,7,8)

Papel del colesterol

El colesterol constituye un componente fundamental en el metabolismo. Tanto es así que puede ser producido por todas las células nucleadas del organismo. Presenta funciones estructurales, formando parte de la membrana celular, y metabólicas, siendo el precursor de otras biomoléculas tan importantes como las hormonas esteroideas, los ácidos biliares y la vitamina D. Sin embargo, su exceso tiene consecuencias nocivas para la salud. (6,7)

Existen dos vías de obtención de colesterol: la síntesis endógena y el aporte exógeno a través de la dieta. Para este último tiene importancia, a su vez, los ácidos biliares que permiten la absorción intestinal de los lípidos mediante la formación de micelas. (7)

El hígado es el principal órgano regulador de las concentraciones de colesterol en sangre. También es el productor de las lipoproteínas plasmáticas, complejos moleculares de proteínas y lípidos que transportan el colesterol. Se distinguen diferentes tipos de lipoproteínas siendo las LDL las encargadas del transporte del colesterol esterificado abarcando entre un 60-70% del colesterol total en plasma. (7,8)

Además de las LDL, existen 2 tipos de lipoproteínas que contienen colesterol, las de muy baja densidad (VLDL) y las de alta densidad (HDL). Las VLDL son ricas en triglicéridos (TG), transportan lípidos de síntesis endógena y son precursoras de las LDL. (8) La acción de la lipoproteinlipasa promueve la liberación de triglicéridos y su distribución en otros tejidos del organismo como el músculo o el tejido adiposo. La estructura final se denomina VLDL remanente o IDL (lipoproteína de densidad intermedia). (8,9) En condiciones normales, es metabolizada por el hígado y no progresa a la formación de LDL. (9)

Medición del colesterol LDL

Para la determinación de colesterol LDL (LDLc) en plasma existen métodos directos e indirectos. La ecuación de Friedewald establece lo siguiente:

$$\text{LDLc} = \text{Colesterol total} - \text{HDLc} - \text{TG}/5.$$

Se estima que la concentración de VLDL en sangre es el equivalente a TG/5 (mg/dl) ya que estas lipoproteínas se caracterizan por ser uno de los transportadores de los triglicéridos. Esta fórmula presenta limitaciones ya que se considera que el cálculo de VLDL no es correcto cuando las concentraciones de TG son superiores a 250 mg/dl, estando contraindicado su uso en concentraciones superiores a los 400 mg/dl. (10)

Si se tiene en cuenta que cada vez hay una mayor prevalencia de hipertrigliceridemia, esta fórmula puede resultar errónea. Por ello desde el año 2018 se recomienda el uso de la ecuación de Martin-Hopkins. (10) Se trata de una fórmula similar que sustituye el factor 5 por un factor ajustable. En estudios de comparación de ambas fórmulas se concluye que la fórmula de Friedewald es apta para su uso siempre y cuando los valores de TG en sangre sean inferiores a 200 mg/dl mientras que la fórmula de Martin-Hopkins se puede emplear hasta valores de TG 400 mg/dl. En caso contrario a estas condiciones se recomienda utilizar métodos de medición directos. (11)

Hay diferentes métodos de análisis directos para la medición de LDLc siendo más rápidos y automatizables pero su uso está más limitado debido, principalmente, a los altos costes económicos (10,11) pero también por otros factores como el incorrecto funcionamiento ante la alteración en la composición o tamaño de las lipoproteínas (10)

Las VLDL y LDL contienen una glucoproteína denominada apoB que las rodea y confiere estructura y solubilidad. Su concentración plasmática equivale a las lipoproteínas exceptuando las HDL, que no la contienen. (8) Por esta razón a las lipoproteínas-apoB se les denomina como colesterol no-HDL, que se ha propuesto como un mejor predictor de riesgo cardiovascular que el colesterol LDL. (9) Sin embargo, otros autores consideran que no debe ser utilizado por ser

heterogéneo, de difícil interpretación, al no aportar un punto de corte, y dependiente de los niveles de triglicéridos, entre otros. (12)

Riesgo cardiovascular

El cálculo de riesgo cardiovascular se emplea como herramienta de prevención primaria de enfermedad cardiovascular. Es variable según la zona geográfica; las sociedades americanas, American College of Cardiology (ACC) y American Heart Association (AHA) emplean unas fórmulas denominadas “pooled cohort equations” (PCE), mientras que las europeas ESC y EAS recomiendan el uso de SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation). Están basadas en datos de estudios de cohortes representativas de cada área geográfica. También hay escalas propias de un país como ocurre en España con la escala REGICOR. (3)

El objetivo final radica en la estratificación del riesgo estimado de un evento cardiovascular a 10 años, mediante el empleo de factores de riesgo principales como son la edad, género, colesterol LDL y HDL, tabaco y tensión arterial sistólica. (3) El sistema SCORE estima la mortalidad cardiovascular asociada a arteriosclerosis (4) mientras que los sistemas americanos evalúan los principales eventos cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares e isquemia miocárdica, tanto mortales como no mortales. (3)

La edad es un factor de riesgo cardiovascular acumulativo e independiente (4) que sobreestima el cálculo de riesgo cardiovascular con estos sistemas. (3,4) Por este motivo SCORE está destinado a personas con edad inferior a 70 años (4) mientras que en el continente americano amplían el límite de edad hasta los 75 años. (3)

Han sido diseñadas tablas SCORE para países de alto y de bajo riesgo cardiovascular en Europa. (4) España se sitúa dentro de los países europeos con bajo riesgo cardiovascular. Además de los factores de riesgo cardiovascular mencionados, se recomienda tener en cuenta factores adicionales que ayudan a reclasificar a los pacientes, especialmente a los pacientes de riesgo intermedio. (3,13) Estos quedan expuestos en *Anexo 1*. (13)

Pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular, clínica o determinada mediante técnicas de imagen, por ejemplo la calcificación de arterias coronarias, son clasificados como pacientes de muy alto riesgo por las sociedades europeas. (3) Incluso se considera que los pacientes con diabetes mellitus o enfermedad renal crónica son pacientes de alto riesgo aún sin eventos cardiovasculares y que por tanto necesitan control de todos los factores de riesgo modificables. (4) La estratificación de riesgo en la prevención secundaria es mucho más variable aunque puede ser útil para la valoración de otros tratamientos hipolipemiantes de segunda línea. (3)

Hipolipemiantes

El colesterol LDL constituye un objetivo terapéutico fundamental en los pacientes con riesgo cardiovascular, (3,6) por ser el parámetro independiente de aterosclerosis. (14) Dentro de la escalera terapéutica encontramos, en primer lugar, la alimentación con una dieta baja en grasa y rica en frutas y verduras, el equivalente a la dieta mediterránea, junto con un estilo de vida saludable con la realización de ejercicio físico regular. (7,13) Una de las características hipolipemiantes de determinados alimentos como los cereales, las legumbres y frutas es la presencia de fitoesteroles. Se trata de esteroides de origen vegetal que contribuyen a la disminución del colesterol plasmático LDL mediante la inhibición de su absorción a nivel intestinal. Por ello son recomendadas como el primer paso en pacientes con hipercolesterolemias leves o moderadas. (4,7) También hay otras sustancias de interés como los probióticos (7) y suplementos alimentarios como la levadura roja de arroz, cuya eficacia ha sido recientemente demostrada. (13)

El siguiente escalón terapéutico está formado por el tratamiento farmacológico en el que se distinguen varios grupos:

- Estatinas. Suponen el tratamiento hipolipemiante estándar. Son inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa cuyo punto de acción se encuentra en el primer paso de formación de colesterol, concretamente en la síntesis de ácido mevalónico a partir de acetyl-CoA. (7) Se clasifican en base a su poder de reducción de las cifras de colesterol siendo las de alta potencia aquellas que pueden disminuir hasta un 50% del valor basal y las de baja potencia las que no alcanzan una disminución superior al 30%. (4,13,15) También tienen poder de acción sobre los niveles plasmáticos de TG, con una disminución entre un 10-20%, y aumento de las cifras de HDL, (4,14) sin poder determinar la contribución de este último a la disminución del riesgo cardiovascular global. (4) A ello se añade su efecto antiinflamatorio impidiendo la migración de células musculares lisas. (14)
- Inhibidores de la absorción de colesterol. La ezetimiba es un potente inhibidor intestinal de colesterol biliar y dietético que alcanza una disminución de los valores de colesterol LDL plasmáticos en torno a un 15-20%. (4,7,13,15)
- Inhibidores de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9). Son los más novedosos. PCSK9 disminuye la expresión de los receptores de LDL mediante su unión a los mismos aumentando así la concentración de LDL plasmático. (4) Los anticuerpos monoclonales alirocumab y evolocumab se unen a PCSK9 para liberar los receptores de LDL y

restaurar la unión de colesterol LDL con los mismos. Consiguen así disminuir el colesterol LDL plasmático entre un 43 y 64%. (4,15)

Relación colesterol LDL y enfermedad cardiovascular

Durante el siglo XX se produjeron importantes acontecimientos científicos sobre el conocimiento del colesterol, hecho por el que se ha llegado a denominar a este siglo como “la era del colesterol”. Dentro de los hitos más importantes destacan la presencia de colesterol en la placa aterosclerótica en 1910 , la descripción de la hipercolesterolemia familiar en 1938, la identificación del colesterol LDL como factor de riesgo para enfermedad coronaria en 1955 y el posterior descubrimiento de los fármacos hipolipemiantes. (8)

La evidencia científica ha demostrado la asociación entre la concentración de colesterol LDL y la enfermedad cardiovascular mediante diferentes vías que se exponen a continuación:

- **Genética.** La hipercolesterolemia familiar es el claro ejemplo de la relación entre colesterol y arterioesclerosis. Se trata de una enfermedad de herencia codominante y una de las enfermedades genéticas más frecuentes en el mundo con una prevalencia estimada de 1/200-300 personas. La forma heterocigota es la más frecuente manifestándose con cifras de colesterol LDL superiores a 200 mg/dl, suponiendo un alto riesgo cardiovascular especialmente sobre las arterias coronarias. Su etiología reside en mutaciones en el gen del receptor LDL y menos frecuentemente por mutaciones con ganancia de función en genes que codifican a PCSK9. La forma homocigota se presenta con cifras extremadamente altas de colesterol, superiores a 500 mg/dL y enfermedad coronaria sintomática en las primeras décadas de la vida. (6,8,16) Para más índole, existe la variante de pérdida de función de PCSK9 que resulta en una menor concentración de colesterol LDL y que está asociada a un menor riesgo cardiovascular. (6,16)
- **Estudios de aleatorización mendeliana.** Consisten en la valoración del efecto resultante de la recombinación aleatoria de genes durante el proceso de meiosis de las células germinales. (6) Han permitido demostrar variantes en 50 genes distintos asociados con variaciones en los niveles de colesterol LDL. Se atribuye así que la relación entre colesterol LDL y la enfermedad coronaria es continua, lineal y dosis dependiente lo cual determina la importancia de la reducción de los niveles de colesterol LDL. Además, estas variantes han supuesto la base para el abordaje farmacológico. (6,8,16)

- **Estudios epidemiológicos.** Múltiples estudios prospectivos han confirmado la asociación lineal entre el colesterol y la enfermedad cardiovascular. (17)
 - Destaca un gran metaanálisis realizado en 2007 por el grupo *Emerging Risk Factors Collaboration* con más de 300.000 participantes sanos obtenidos de 68 estudios prospectivos con un seguimiento de 2,78 millones de personas-año y más de 9000 eventos cardiovasculares. Se estableció la relación de eventos cardiovasculares con la concentración de colesterol LDL, obtenida mediante la ecuación de Friedewald. Además se ratificó que el efecto del colesterol LDL es idéntico al efecto del colesterol no-HDL. (18)
 - Ese mismo año también fue publicado otro metaanálisis realizado por el grupo *Prospective Studies Collaboration* con cerca de 900.000 personas sanas obtenidas de 61 estudios prospectivos con un seguimiento de más de 12 millones de personas-año y 55.000 muertes de causa cardiovascular. En esta ocasión se relacionó el colesterol total con la mortalidad por cardiopatía isquémica. De nuevo se mostró que el efecto del colesterol no HDL sobre el riesgo de mortalidad por cardiopatía isquémica es igual al efecto de colesterol total. (19)
 - El estudio CARDIA se trata de un estudio de cohortes que realizó un seguimiento de una media de 16 años a cerca de 5000 participantes sanos. Se estableció una ventana de observación con edades entre los 18 y 30 años obteniendo los resultados (eventos cardiovasculares) con edades superiores a 40 años. 275 participantes, un 5,5 % de la muestra, presentó algún evento cardiovascular. Se destaca el valor de obtener niveles de colesterol LDL óptimos desde edades tempranas ya que el riesgo cardiovascular es acumulativo, esto es, la prevención primaria es prioritaria ya que produce una mayor disminución del riesgo cardiovascular que la prevención secundaria. (20)
 - Estudio Framingham, iniciado en 1948 y aún vigente, es un estudio longitudinal con 3 generaciones de participantes. Ha establecido los factores de riesgo cardiovascular y ha supuesto la base para la prevención de eventos cardiovasculares con el desarrollo de algoritmos gracias a sus hallazgos.
- **Estudios de intervención.** Suponen el escalón más alto de evidencia. Radican en ensayos clínicos para valorar los efectos del tratamiento

hipolipemiente y comparar entre diferentes opciones para optimizar el algoritmo terapéutico de prevención primaria y secundaria.

- El grupo *Cholesterol Treatment Trialists* (CTT) ha realizado metaanálisis sobre los estudios con estatinas, principal hipolipemiente. Han analizado datos procedentes de 26 ensayos clínicos suponiendo una muestra de 170000 participantes. La reducción de riesgo cardiovascular observada fue de un 22% por 1 mmol/L de colesterol LDL en 1 año con un aumento progresivo año tras año. De esta manera se estable una relación proporcional entre la reducción de LDL y los eventos cardiovasculares. (17,21)
- El estudio IMPROVE-IT es un ensayo clínico aleatorizado doble ciego con más de 18000 pacientes con enfermedad coronaria aguda en el cual un grupo de pacientes recibió simvastatina 40 mg junto con ezetimiba 10 mg mientras que el otro grupo recibió la misma dosis de simvastatina junto con placebo. Se observó que el segundo grupo había obtenido menores cifras de colesterol lo que supuso una disminución del 7,2% de eventos cardiovasculares mayores, adicional al tratamiento con estatina en monoterapia. (22)
- En relación a los iPCSK9 se encuentra el estudio FOURIER, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego con más de 27500 pacientes con enfermedad cardiovascular y con valores de colesterol LDL plasmático superiores a 70 mg/dL en tratamiento con estatinas. A un grupo le fue asignado evolocumab y al otro grupo placebo, ambos vía subcutánea. Se obtuvo como resultado una disminución de los niveles de colesterol LDL en un 59% con evolocumab en comparación con placebo con un significado clínico de disminución de muerte cardiovascular infarto de miocardio, hospitalización por angina estable, revascularización coronaria o accidente cerebrovascular en un 15%. (23) En 2018 fueron publicados los resultados del segundo ensayo clínico llevado a cabo con iPCSK9, el estudio ODYSSEY. En esta ocasión, los pacientes seleccionados presentaban antecedente de síndrome coronario agudo en los últimos 12 meses con cifras de colesterol LDL superior a 70 mg/dL en tratamiento con estatinas. Cerca de 19000 pacientes fueron aleatorizados para la administración del fármaco alirocumab frente a placebo. Tras 2,8 años de seguimiento, se observó una disminución del 15% en la mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular u hospitalización por angina inestable. (24)

El conjunto de diferentes meta-análisis realizados a partir de estudios epidemiológicos prospectivos, genéticos, de herencia mendeliana y ensayos clínicos establecen 8 criterios de causalidad entre el colesterol LDL y la enfermedad cardiovascular: (16)

- Plausibilidad: las lipoproteínas están implicadas tanto en el inicio como en la progresión de la enfermedad cardiovascular.
- Firmeza: el aumento de cifras de colesterol LDL tanto de forma monogénica como poligénica resulta en un mayor riesgo cardiovascular.
- Gradiente biológico: a mayores cifras de colesterol, mayor riesgo cardiovascular.
- Secuencia temporal: las cifras altas de colesterol preceden a la enfermedad cardiovascular.
- Especificidad: el colesterol LDL como factor de riesgo independiente.
- Consistencia: más de 2 millones de pacientes estudiados en 200 estudios.
- Coherencia: concordancia entre diferentes tipos de estudios.
- Reducción del riesgo con la intervención: el tratamiento hipolipemiente reduce el riesgo cardiovascular de manera proporcional a la reducción de cifras de colesterol LDL.

Reducciones extremas de colesterol. Hipótesis “LDL cero”

Llegados a este punto, es evidente que los niveles de colesterol plasmáticos se deben controlar y mantener por debajo de unas cifras determinadas en función del riesgo cardiovascular individual por el beneficio que ello supone. La pregunta es hasta dónde hay que llegar.

En base a la estratificación de riesgo cardiovascular establecida por las guías europeas ESC y EAS en su última actualización en 2019, recogida en *Anexo 1*, se propone alcanzar cifras de colesterol LDL menores a 55 mg/dL en pacientes con un riesgo cardiovascular muy elevado, menores a 70 mg/dL en aquellos con riesgo cardiovascular elevado, menores a 100 mg/dL con riesgo cardiovascular moderado y menores a 116 mg/dL para la población con riesgo cardiovascular bajo como queda reflejado en *Anexo 2*. (4) Estas cifras han sido avaladas por la Sociedad Española de Cardiología. (13) En cambio, las sociedades americanas ACC y AHA han establecido el objetivo de colesterol en plasma en cifras de 70 mg/dL con el uso de estatinas (25) aun sabiendo que con estos valores el riesgo persiste. (14)

Los resultados de ensayos clínicos han mostrado que con el tratamiento hipolipemiente es posible obtener reducciones extremas de colesterol. En el estudio IMPROVE-IT, con la asociación de ezetimiba a estatina, se obtuvo de media colesterol LDL de 53,2 mg/dL, siendo un 24% menos en comparación al tratamiento con estatinas en monoterapia. (22) En el estudio FOURIER se

lograron reducciones muy significativas de colesterol LDL en plasma desde los 126 mg/dL hasta los 42 mg/dL traduciéndose en una reducción del 17 % de riesgo cardiovascular, siendo esta mayor, de un 22%, cuando se alcanzaba una concentración de colesterol LDL de 22 mg/dL. (23) En el estudio ODISSEY se lograron concentraciones de colesterol LDL de 38 mg/dL tras 4 meses de tratamiento con alirocumab, un valor un 62,7% menor que el obtenido grupo placebo en ese periodo de tiempo. (24)

Por lo tanto, para el cumplimiento de los objetivos se recomienda iniciar tratamiento con estatinas en dosis ascendente hasta lograr cifras de colesterol en plasma deseables. (3) En caso de no alcanzar objetivos se propone añadir ezetimiba al tratamiento ya que la combinación de ambos grupos farmacológicos obtiene una mayor eficacia que estatinas en monoterapia sin efectos secundarios. (4,7,13) Se reserva el tratamiento combinado con iPCSK9 para pacientes de alto riesgo cardiovascular, como aquellos con hipercolesterolemia familiar, y para prevención secundaria cuando el tratamiento anterior ha alcanzado dosis máximas sin conseguir objetivos. (3,4,13,15)

En algunos estudios observacionales se han relacionado cifras de colesterol LDL inferiores a 100 mg/dL con la mortalidad global en forma de una curva en "J", es decir, a menores concentraciones de LDLc hay un aumento de mortalidad por enfermedades no cardiovasculares como el cáncer. (8,26,27) En cambio, hay otros estudios que lo desmienten, entre ellos el estudio Framingham (8) o el metaanálisis del grupo CTT, que manifestó la reducción de todas las causas de mortalidad tanto vasculares como no vasculares con el tratamiento con estatinas. (17,27) Por tanto, se atribuye que es la propia enfermedad la que disminuye los niveles de colesterol LDL y no viceversa. (26) Además, las sociedades europeas afirman que no hay un nivel de colesterol LDL plasmático mínimo a partir del cual sea perjudicial o se produzca el cese de su beneficio terapéutico y así lo demuestran disminuyendo las cifras de colesterol objetivo en las sucesivas guías de manejo de dislipemias. (4)

Sería lógico pensar que si los niveles de colesterol LDL en sangre se encuentran tan disminuidos, las funciones que desempeña se verán afectadas.

Pues bien, a pesar de ello, ya sea de forma endógena, por ejemplo en la deficiencia de receptor LDL, como farmacológica, con iPCSK9, no se ha mostrado disminución de las hormonas esteroideas. Tampoco disminuyen los niveles de la vitamina E, presente en el metabolismo de las lipoproteínas y conocida por su función antioxidante en relación al daño ocasionado por LDL, que tampoco parece verse afectada con la reducción extrema de colesterol LDL. (27,28)

Además del beneficio cardiovascular que supone disminuir los niveles de colesterol se encuentran otros. Debido a su naturaleza proinflamatoria, su disminución puede contribuir positivamente en una situación de inflamación

aguda por medio de la limitación de las células inmunitarias como los macrófagos. (27)

Estudios antropológicos han determinado los valores de colesterol plasmático en población ancestral obteniendo cifras que oscilaban entre 50 y 70 mg/dL, (14) incluso menores a 50 mg/dL en poblaciones actuales que mantienen esta cultura de caza y recolección en la que no se ha evidenciado enfermedad. (25,28) Al comparar la alimentación de esta población con la incorporada en los últimos siglos, caracterizada por comida procesada, se explica el gran aumento de los valores medios de colesterol plasmático actuales entre 220 y 230 mg/dL y la alta incidencia de aterosclerosis como consecuencia. (14)

Otra población interesante para valorar esta variable es la compuesta por recién nacidos. En el nacimiento las cifras de colesterol oscilan entre los 30 y 40 mg/dL, que resultan suficientes para el alto requerimiento cerebral de colesterol en el periodo de su máximo funcionamiento y desarrollo. (14,25) De nuevo se establece la seguridad y total funcionalidad que supone convivir con niveles bajos de colesterol en plasma.

De esta manera, los únicos riesgos posibles asociados a la disminución de colesterol LDL son los derivados de la terapia farmacológica (25) que, como cualquier otro fármaco, no están exentos de efectos adversos.

Han sido descritos varios efectos adversos dosis dependiente derivados de las estatinas. Entre ellos, la miopatía es el más relevante (4,27), que se ha asociado con dosis de 80 mg de Simvastatina (17). También se encuentra el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 con un riesgo relativo entre 1,1 y 1,18, variable entre series, (17,26) y en relación con pacientes con características propias del síndrome metabólico. (27) No obstante, el beneficio de las estatinas es muy superior a la posibilidad de efectos adversos. (4,14,17,25) y es considerado como un fármaco eficaz y seguro ya que ha sido objeto de estudio durante décadas por ser el hipolipemiente tradicional. (25) Su uso en prevención primaria ha mostrado su beneficio incluso en personas de bajo riesgo cardiovascular aunque se debe evaluar su coste-beneficio así como otras alternativas no farmacológicas en este grupo. (26)

En cuanto a los otros hipolipemiantes descritos, ezetimiba también puede provocar mialgia además de dolor abdominal. Los inhibidores de PCSK9, debido a su naturaleza inmune, pueden producir síntomas de infección como un cuadro catarral o nasofaringitis (14) siendo el más frecuente la reacción cutánea en el punto de inyección. (14,23) No obstante, debido a la reciente comercialización de estos fármacos, se requiere realizar farmacovigilancia a largo plazo. (25)

Las personas mayores de 75 años abarcan un grupo etario controvertido ya que no han sido tan estudiadas como otros grupos de edad. La evidencia disponible parece indicar que la reducción de riesgo cardiovascular disminuye independientemente de la edad por lo que la prevención secundaria no debe

modificarse. Sin embargo, no hay suficiente evidencia sobre el beneficio de la prevención primaria farmacológica en este grupo de edad. (4) En cualquier caso se debe valorar el riesgo-beneficio del tratamiento con hipolipemiantes en personas de edad avanzada por la mayor predisposición a efectos secundarios, la polifarmacia y las comorbilidades asociadas. (3,4)

5. Conclusión

El colesterol LDL es un factor de riesgo en la enfermedad cardiovascular cuyo manejo es crucial en la prevención primaria y secundaria del paciente con riesgo cardiovascular. En los pacientes de mayor riesgo es recomendado reducir los niveles de colesterol LDL a cifras notablemente bajas que pueden resultar llamativas y generar controversia debido a su naturaleza y a las importantes funciones biológicas que desempeña. Sin embargo, la evidencia científica ha mostrado que la disminución extrema de colesterol LDL en plasma no resulta ser perjudicial. El descenso de las cifras de colesterol LDL, independientemente de si es obtenido de forma fisiológica o farmacológica, supone un beneficio en la salud cardiovascular sin estar acompañado de efectos adversos.

6. Referencias

1. Grau M, Elosua R, Cabrera De León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: Análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(4):295–304.
2. Fundación Española del Corazón. Encuesta de Salud de la Fundación Española del Corazón (ESFEC) 2021. 2021; Available from: <https://fundaciondelcorazon.com/corazon-facil/recursos-didacticos/informes.html?download=92:encuesta-esfec-2021>
3. Marco-Benedí V, Jarauta E, Laclaustra M, Civeira F. Carga de enfermedad. Cálculo del riesgo cardiovascular y objetivos terapéuticos. *Clínica e Investig en Arterioscler* [Internet]. 2021;33:10–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0214916821000073>
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–88.
5. Bartomeu Ruiz A, Zambón Rados D. La placa aterogénica: fisiopatología y consecuencias clínicas. *Rev Médica Integr* [Internet]. 2002;40(9):304–405. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-pdf-13041112>
6. Guijarro C, Cosín-Sales J. Colesterol LDL y aterosclerosis: evidencias. *Clínica e Investig en Arterioscler*. 2021;33:25–32.
7. Maldonado O, Ramírez I, García JR, Ceballos GM, Méndez E. Colesterol: Función biológica e implicaciones médicas. *Rev Mex Ciencias Farm*. 2012;43(2).
8. Civeira F, Marco-Benedí V, Cenarro A. Papel de los lípidos en la aterosclerosis. *Rev Española Cardiol Supl*. 2020;20(D):2–7.
9. Meeusen J, Donato L, Jaffe A. Should apolipoprotein B replace LDL cholesterol as therapeutic targets are lowered? *Curr Opin Lipidol*. 2016;27(4):359–66.
10. Wolska A, Remaley AT. Measuring LDL-cholesterol: what is the best way to do it? *Curr Opin Cardiol*. 2020;35(4):405–11.
11. Mazzuchi N V, Virginia M, Javier O, Cristina P. Comparación de las fórmulas de martin-hopkins y de friedewald para la estimación de ldl colesterol respecto a la medición por método directo en pacientes del hospital Córdoba. *Bioinforma Digit*. 2019;1–9.
12. Soran H, Ho JH, Adam S, Durrington PN. Non-HDL cholesterol should not generally replace LDL cholesterol in the management of hiperlipidaemia. *Curr Opin Lipidol*. 2019;30(4):263–72.
13. Barrios V, Escobar C, Anguita M, Arrarte Esteban VI, Campuzano Ruiz R,

- Cosín-Sales J, et al. Recomendaciones para mejorar el control lipídico en pacientes en prevención primaria. Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología. REC CardioClinics. 2021;56(2):118–28.
14. Bandyopadhyay D, Qureshi A, Ghosh S, Ashish K, Heise LR, Hajra A, et al. Safety and Efficacy of Extremely Low LDL-Cholesterol Levels and Its Prospects in Hyperlipidemia Management. *J Lipids*. 2018;2018:1–8.
 15. Atar D, Jukema JW, Molemans B, Taub PR, Goto S, Mach F, et al. New cardiovascular prevention guidelines: How to optimally manage dyslipidaemia and cardiovascular risk in 2021 in patients needing secondary prevention? *Atherosclerosis*. 2021;319:51–61.
 16. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459–72.
 17. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* [Internet]. 2016;388(10059):2532–61. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31357-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31357-5)
 18. Danesh J, Erqou S, Walker M, Thompson SG, Tipping R, Ford C, et al. The emerging risk factors collaboration: Analysis of individual data on lipid, inflammatory and other markers in over 1.1 million participants in 104 prospective studies of cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol*. 2007;22(12):839–69.
 19. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 50 000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370(2):1829–39.
 20. Domanski MJ, Tian X, Wu CO, Reis JP, Dey AK, Gu Y, et al. Time Course of LDL Cholesterol Exposure and Cardiovascular Disease Event Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(13):1507–16.
 21. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* [Internet]. 2010;376(9753):1670–81. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
 22. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387–97.
 23. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713–22.
 24. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al.

- Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097–107.
25. Packard C, Chapman MJ, Sibartie M, Laufs U, Masana L. Intensive low-density lipoprotein cholesterol lowering in cardiovascular disease prevention: Opportunities and challenges. *Heart*. 2021;107(17):1369–75.
 26. Lowe RN, Griend JPV, Saseen JJ. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Consult Pharm*. 2015;30(1):20–30.
 27. Olsson AG, Angelin B, Assmann G, Binder CJ, Björkhem I, Cedazo-Minguez A, et al. Can LDL cholesterol be too low? Possible risks of extremely low levels. *J Intern Med*. 2017;281(6):534–53.
 28. Masana L, Girona J, Ibarretxe D, Rodríguez-Calvo R, Rosales R, Vallvé JC, et al. Clinical and pathophysiological evidence supporting the safety of extremely low LDL levels—The zero-LDL hypothesis. *J Clin Lipidol*. 2018;12(2):292-299.e3.

7. Anexos

Tabla 1 – Estratificación del riesgo cardiovascular en sujetos en prevención primaria

Riesgo muy elevado	Diabetes tipo 2 con lesión microvascular o ≥ 3 FRCV o diabetes tipo 1 > 20 años evolución FG < 30 ml/min/1,73 m ² o FG 30-59 ml/min/1,73 m ² con albuminuria ≥ 30 mg/g Hipercolesterolemia familiar con otro FRCV Enfermedad vascular subclínica significativa tanto en territorio coronario como carotídeo SCORE $\geq 10\%$	
Riesgo elevado	FRCV aislado muy elevado (PAS $\geq 180/110$ mmHg; colesterol total > 310 mg/dl; cLDL > 190 mg/dl) Diabetes sin lesión microvascular, pero al menos un FRCV o 10-20 años de evolución Enfermedad renal crónica moderada (FG, 30-59 ml/min/1,73 m ² sin albuminuria) HTA con LOD Hipercolesterolemia familiar sin otros FRCV Lipoproteína (a) ≥ 180 mg/dl y al menos un FRCV SCORE ≥ 5 -< 10%	Factores que modulan el riesgo: Lipoproteína (a): entre 50 y 180 mg/dl Calcificación coronaria detectada en TAC (puntuación > 100, enfermedad moderada; puntuación > 400, enfermedad grave) Obesidad central Antecedentes familiares ECV prematura (varón < 55 años, mujer < 60 años) Sedentarismo Enfermedades inflamatorias crónicas
Riesgo moderado	Varón > 55 años o mujer > 60 años sin otros FRCV Diabetes en jóvenes (tipo 1 < 35 años; tipo 2 < 50 años) con una duración < 10 años, sin otros FRCV ni lesión microvascular SCORE ≥ 1 -< 5%	Tratamiento VIH Fibrilación auricular Hígado graso no alcohólico SAOS QT/RT
Riesgo bajo	SCORE < 1%	Trastornos psiquiátricos mayores Nivel socioeconómico bajo Preeclampsia, parto prematuro Menopausia precoz Diabetes gestacional Triglicéridos mantenidos ≥ 175 mg/dl Índice tobillo-brazo < 0,9

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; FG: filtrado glomerular; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; LOD: lesión de órgano diana; PAS: presión arterial sistólica; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla basada en Mach et al.⁴, Pencina et al.²⁴, López-Fernández²⁹ y Arnett et al.³⁰.

Anexo 1. Estratificación del riesgo cardiovascular según *Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología*.

Recommendations for treatment goals for low-density lipoprotein cholesterol

Recommendations	Class ^a	Level ^b
In secondary prevention for patients at very-high risk, ^c an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ from baseline ^d and an LDL-C goal of < 1.4 mmol/L (< 55 mg/dL) are recommended. ^{33–35,119,120}	I	A
In primary prevention for individuals at very-high risk but without FH, ^c an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ from baseline ^d and an LDL-C goal of < 1.4 mmol/L (< 55 mg/dL) are recommended. ^{34–36}	I	C
In primary prevention for individuals with FH at very-high risk, an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ from baseline and an LDL-C goal of < 1.4 mmol/L (< 55 mg/dL) should be considered.	IIa	C
For patients with ASCVD who experience a second vascular event within 2 years (not necessarily of the same type as the first event) while taking maximally tolerated statin-based therapy, an LDL-C goal of < 1.0 mmol/L (< 40 mg/dL) may be considered. ^{119,120}	IIb	B
In patients at high risk, ^c an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ from baseline ^d and an LDL-C goal of < 1.8 mmol/L (< 70 mg/dL) are recommended. ^{34,35}	I	A
In individuals at moderate risk, ^c an LDL-C goal of < 2.6 mmol/L (< 100 mg/dL) should be considered. ³⁴	IIa	A
In individuals at low risk, ^c an LDL-C goal < 3.0 mmol/L (< 116 mg/dL) may be considered. ³⁶	IIb	A

ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; FH = familial hypercholesterolaemia; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cFor definitions see Table 4.

^dThe term 'baseline' refers to the LDL-C level in a person not taking any LDL-C-lowering medication. In people who are taking LDL-C-lowering medication(s), the projected baseline (untreated) LDL-C levels should be estimated, based on the average LDL-C-lowering efficacy of the given medication or combination of medications.

© ESC 2019

Anexo 2. Objetivos terapéuticos de colesterol LDL según *Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de dislipemias*.