

## ¿Cuál es el papel del LDL? ¿Cuanto más bajo mejor?

Rafael Castellanos Bueno MD.

Médico Internista – Endocrinólogo. Especialista en Docencia Universitaria.  
Profesor Auxiliar del Departamento de Medicina Interna. Universidad Industrial  
de Santander. Bucaramanga, Santander.

### Introducción

En el primer capítulo se mencionaron los aspectos relacionados con el metabolismo de las lipoproteínas. Para enfocar el capítulo repasaremos en primer lugar los factores que han hecho del colesterol LDL (c-LDL) la meta terapéutica en los pacientes con riesgo cardiovascular; posteriormente mencionaremos algunos puntos de controversia que ponen en duda al c-LDL como meta terapéutica y al final se harán las recomendaciones al respecto.

Existe gran cantidad de evidencia de que bajar el nivel del c-LDL es el mejor blanco terapéutico en pacientes con riesgo cardiovascular<sup>(1)</sup>. A su vez, hay estudios epidemiológicos que demuestran una asociación positiva entre el colesterol total y el riesgo de enfermedad cardiovascular, como es el caso del estudio de los siete países<sup>(2)</sup>. Además, hay otros estudios, como el MRFIT, que demuestran que el beneficio de bajar el colesterol total es continuo y gradual sin un nivel de umbral<sup>(3, 4, 5, 6)</sup>.

### Evidencia del beneficio de disminuir el nivel de c-LDL en prevención primaria

En la **tabla 1** se pueden observar las metas de los niveles de c-LDL recomendadas en el ATP III, según sean los factores de riesgo<sup>(1)</sup>. Los factores de riesgo incluyen: edad >45 años en hombres y 55 años en mujeres, tabaquismo, hipertensión arterial definida como  $\geq 140/90$  mmHg o tratamiento con medicamentos antihipertensivos, c-HDL >40 mg/dL e historia familiar de enfermedad coronaria en familiares de primer grado (< 55 años en hombres y menores de 65 años en mujeres)<sup>(1)</sup>.

**Tabla 1.** Niveles objetivo de c-LDL, cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico en las diferentes categorías de riesgo.

Categoría de riesgo	Objetivo LDL (mg/dL)	Niveles de LDL Nivel para inicio de cambios en el estilo de vida (CEV) (mg/dL)	Niveles de LDL para inicio de tratamiento farmacológico (mg/dL)
<b>Riesgo de EC o equivalente a EC (diez años riesgo &gt; 20%)</b>	<100	$\geq 100$	$\geq 130$ (100-129: opcional)
<b>2+ factores de riesgo (riesgo diez años <math>\leq</math> 20%)</b>	<130	$\geq 130$	riesgo diez años 10-20%: $\geq 130$
			riesgo diez años <10%: $\geq 160$
<b>0-1 factores de riesgo</b>	<160	$\geq 160$	$\geq 190$ (160-189: opcional)

Para los pacientes con bajo riesgo (riesgo a diez años <10%), evaluados por la escala Framingham (**anexo 2**), las metas del LDL son menores de 160 mg/dL (recomendación grado A)<sup>(7)</sup>.

El otro grupo de riesgo comprende a los pacientes con uno o más factores de riesgo y calculando con la escala de Framingham puede dar un riesgo > 20% a diez años, entre diez y 20% o menos del 10%. En el primer caso se recomienda un c-LDL <100 mg/dL. (recomendación grado A).

En los casos de riesgo alto (>20 % a diez años) o con enfermedad coronaria o equivalente (enfermedad vascular y diabéticos) se recomienda un c-LDL <70 mg/dL como meta óptima<sup>(7)</sup>. recomendación grado A.

Estudios como el WOSCOPS, ASCOT-LLA, ALLHAT, AFCAPS/TeXCAPS y JUPITER (citados en referencia 7) demostraron que en pacientes que no tenían enfermedad coronaria y con riesgo bajo o intermedio, el uso de estatinas disminuyó el riesgo de enfermedad coronaria en pacientes con factores de riesgo pero sin enfermedad existente<sup>(7)</sup>. Este hallazgo fue más evidente en pacientes sin enfermedad coronaria y con factores de riesgo intermedio y alto<sup>(7)</sup>. (recomendación grado A).

## Evidencia de disminuir el c-LDL en prevención secundaria

El grupo de alto riesgo coronario incluye a los pacientes con enfermedad coronaria establecida o su equivalente: enfermedad vascular periférica, enfermedad de la arteria carótida, aneurisma abdominal de la aorta, diabetes mellitus o pacientes con múltiples factores de riesgo que tengan más de 20% de riesgo a diez años<sup>(1)</sup>. Las guías canadienses de lípidos incluyen en este grupo además a los pacientes con enfermedad renal crónica y a los hipertensos de alto riesgo<sup>(8)</sup>.

Los estudios 4S<sup>(4)</sup>, CARE<sup>(6)</sup>, LIPID<sup>(5)</sup>, HPS<sup>(9)</sup>, demostraron claramente que la terapia con estatinas reduce el riesgo de eventos coronarios y la mortalidad en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, en una relación directa con los niveles de c-LDL más bajos obtenidos al terminar los estudios. (recomendación grado A).

## Evidencia que demuestra que el c-LDL cuanto más bajo mejor para el riesgo cardiovascular

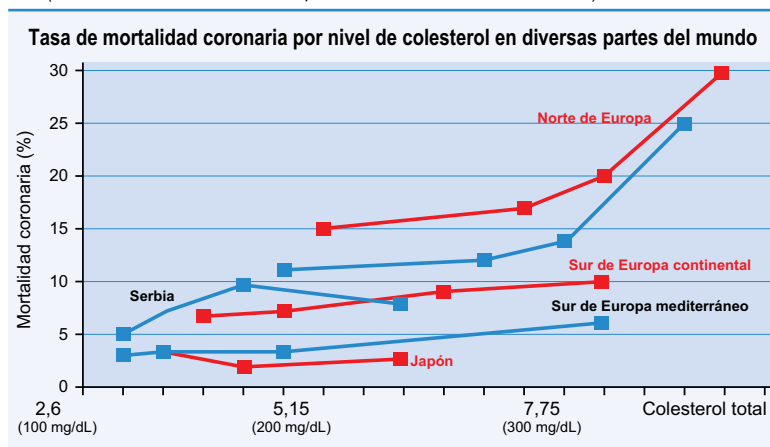
El estudio HPS<sup>(9)</sup> y el estudio PROVE IT<sup>(10)</sup> mostraron una reducción adicional de 22% y 16%, respectivamente, en el riesgo de eventos cardiovasculares, cuando el c-LDL estuvo debajo de 100 mg/dL. El estudio TNT<sup>(11)</sup> mostró una reducción en el riesgo relativo de 22% y de 2,2% en el riesgo absoluto de eventos coronarios mayores (incluyendo la muerte) con dosis altas de atorvastatina comparada con bajas dosis. El promedio del c-LDL en el grupo con dosis altas (80 mg) fue de 77 mg/dL comparado con 101 mg/dL con el grupo de bajas dosis (10 mg). Con base en estos estudios se recomienda que en los pacientes con muy alto riesgo de enfermedad coronaria (riesgo >20%) en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o sus equivalentes, múltiples factores de riesgo y con factores de riesgo altos no controlados (tabaquismo), la meta del c-LDL debe ser menor de 70 mg/dL (recomendación grado A)<sup>(7)</sup>.

## Evidencia en contra del c-LDL como única meta terapéutica

A continuación mencionaremos algunos datos que ponen en duda al c-LDL como única meta terapéutica al manejar un paciente en prevención primaria:

1. La reducción en el riesgo absoluto en la mortalidad total es tan solo de 1,2% por cada 38 mg/dL de reducción del LDL con una disminución en la mortalidad coronaria del 1%.
2. El número necesario a tratar (NNT) es de 40 para prevención primaria de eventos cardiovasculares mayores y el NNT es de 21 para eventos cardiovasculares mayores en prevención secundaria<sup>(12)</sup>.

**Figura 1.** Diferentes tasas de mortalidad a 25 años y su relación con la concentración de colesterol total (Modificada de Kromhout D. *European Heart Journal* 1999;20:796-802).



- Otro factor en contra del c-LDL como única meta terapéutica es la menor incidencia de enfermedad coronaria según los valores de c-HDL frente al LDL, es decir a mayor c-HDL a pesar de un c-LDL alto el riesgo de enfermedad coronaria es menor<sup>(13)</sup>.
- Otro dato en contra es que en poblaciones diferentes a las anglosajonas (mayoría de los estudios de prevención primaria y secundaria con estatinas) se ha encontrado que otros factores son más importantes para disminuir el riesgo coronario (figura 1). Tal es el caso de la población del Pacífico asiático, en donde los valores de triglicéridos y HDL fueron mejores predictores que los valores de c-LDL, siendo este un pobre predictor<sup>(14)</sup>. En la población china se encontró que la relación colesterol total/c-HDL fue mejor predictor que los valores de c-HDL y de c-LDL<sup>(15)</sup>. Lo mismo ocurrió en la población turca<sup>(16)</sup> y en la población del Reino Unido<sup>(17)</sup>. En la población colombiana se encontró que la inactividad física otorga un factor de riesgo de 52% frente al colesterol total de tan solo 12,7%. Pero si la relación colesterol total/HDL es > 5 el riesgo de mortalidad se eleva a 41,1%<sup>(18)</sup>.
- Se ha establecido que la reducción del c-LDL al nivel de 100 mg/dL reduce el riesgo cardiovascular, pero el beneficio de una reducción por debajo de este valor en el riesgo absoluto es mínimo<sup>(19)</sup>.
- Y para finalizar, no debemos dejar a un lado el metanálisis que demuestra mayor correlación de enfermedad coronaria con los valores de colesterol no HDL frente al LDL ya mencionado en el capítulo inicial<sup>(20)</sup>.

## Conclusiones

No cabe duda de que bajar los niveles de c-LDL disminuye el riesgo cardiovascular tanto en prevención primaria como en prevención secundaria. Por lo tanto, buscar un valor más bajo del c-LDL es una meta terapéutica. Pero a la luz de la evidencia actual es recomendable buscar otros objetivos terapéuticos en el perfil de lípidos, como el colesterol no HDL, que junto con el c-LDL deben ser los blancos terapéuticos al usar terapia hipolipemiente.

Por otra parte, sería de especial interés buscar el verdadero impacto en nuestra población de mejorar solamente el valor de c-LDL sin tener en cuenta otros factores de riesgo cardiovascular.

## Recomendaciones

- La meta terapéutica del c-LDL en pacientes con alto riesgo debe ser menor a 100 mg/dL. La meta del c-LDL en pacientes con riesgo intermedio debe ser < 130 mg/dL.
- Se debe buscar como meta terapéutica, además de los niveles de c-LDL, el valor del colesterol no HDL.

## Referencias

1. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. **Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III).** *JAMA.* 2001 May 16;285(19):2486-97.
2. Verschuren WM, et al. **Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study.** *JAMA.* 1995 Jul 12;274(2):131-6.
3. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. **Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT).** *JAMA.* 1986 Nov 28;256(20):2823-8.
4. **Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).** *Lancet.* 1994 Nov 19;344(8934):1383-9.
5. **Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group.** *N Engl J Med.* 1998 Nov 5;339(19):1349-57.
6. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. **The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators.** *N Engl J Med.* 1996 Oct 3;335(14):1001-9.
7. Almeda FQ and De Lange S. **Lipid Disorders.** Camacho P, Gharib H and Sizemore G. **Evidence – Based Endocrinology.** 2012. Third Edition. Philadelphia, PA 19103 USA. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer.
8. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, et al. **2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult.** *Can J Cardiol.* 2013 Feb;29(2):151-67.
9. Heart Protection Study Collaborative Group. **MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial.** *Lancet.* 2002 Jul 6;360(9326):7-22.
10. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. **Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes.** *N Engl J Med.* 2004 Apr 8;350(15):1495-504.
11. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators. **Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease.** *N Engl J Med.* 2005 Apr 7;352(14):1425-35.
12. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. **Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins.** *Lancet.* 2005 Oct 8;366(9493):1267-78.
13. Kannel WB. **Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham Study.** *Am Heart J.* 1985 Nov;110(5):1100-7.
14. Barzi F, Patel A, Woodward M, et al; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. **A comparison of lipid variables as predictors of cardiovascular disease in the Asia Pacific region.** *Ann Epidemiol.* 2005 May;15(5):405-13.
15. Wang TD, Chen WJ, Chien KL, Seh-Yi Su SS, et al. **Efficacy of cholesterol levels and ratios in predicting future coronary heart disease in a Chinese population.** *Am J Cardiol.* 2001 Oct 1;88(7):737-43.
16. Onat A. **Lipids, lipoproteins and apolipoproteins among turks, and impact on coronary heart disease.** *Anadolu Kardiyol Derg.* 2004 Sep;4(3):236-45.
17. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, et al. **Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2.** *BMJ.* 2008 Jun 28;336(7659):1475-82.
18. **Situación de Salud en Colombia. Indicadores Básicos 2001.** Ministerio de Salud. Organización Panamericana de Salud. Organización Mundial de Salud.
19. Hayward RA, Hofer TP, Vijan S. **Narrative review: lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: a solvable problem.** *Ann Intern Med.* 2006 Oct 3;145(7):520-30.
20. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. **Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis.** *JAMA.* 2012 Mar 28;307(12):1302-9.