

# Colesterol LDL: ¿cuánto más bajo mejor?

Ángela Gutiérrez Rojas

Médico Residente de Medicina Interna. H. U. Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid

Con la evidencia científica disponible hoy en día, la intervención farmacológica sobre el colesterol LDL (C-LDL) está más que justificada por la relación positiva lineal que existe entre sus niveles y el riesgo cardiovascular. Es más, desde hace años se conoce que la disminución del C-LDL reduce el riesgo de aparición de eventos cardiovasculares y mortalidad tanto en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida como sin ella (Stamler et al., 1986; National Cholesterol Education Program, 1993; Ballantyne et al., 2000; Wallis et al., 2000)

El tratamiento con estatinas se dirigió inicialmente a pacientes con alto riesgo de eventos coronarios pero su uso se ha extendido con el tiempo a individuos con menor riesgo cardiovascular, llegando a convertirse en un pilar indispensable de la prevención primaria. En 2008 la publicación del ensayo JUPITER demostró que el uso de estatinas en pacientes sin hiperlipidemia disminuía el riesgo de eventos cardiovasculares basándose en un efecto adicional del fármaco (reducir la proteína C-reactiva de alta sensibilidad) (Ridker et al., 2008). En este estudio se observó de forma secundaria que reducir los niveles de C-LDL por debajo del rango habitual en personas sanas no se traducía a priori en un aumento significativo de los efectos adversos (Hlatky, 2008). Esto llevó a que muchos expertos avalasen el mensaje “cuanto más bajo mejor”. Es decir, como la reducción de eventos cardiovasculares es directamente proporcional a la reducción absoluta del C-LDL, parece que deberían perseguirse a toda costa niveles más bajos (Baigent et al., 2010; LaRosa et al., 2005; Hennekens et al., 2013; Cannon et al., 2004).

Todos los ensayos en reducción de C-LDL han demostrado mejor pronóstico en el grupo que experimentó una bajada más agresiva de C-LDL cuando el brazo control era placebo o una estatina de menor intensidad. Muchos ensayos han conseguido niveles terapéuticos de C-LDL <70 mg/dL (Boekholdt et al., 2014; Silverman et al., 2016). Ejemplo de ello son el citado JUPITER (estatinas de alta potencia), IMPROVE-IT (estatinas más ezetimiba) (Giugliano et al., 2017) y FOURIER (inhibidores de PCSK9) (Sabatine et al., 2017). Además, el uso de otros hipolipemiantes en pacientes tratados con estatinas ha demostrado una reducción adicional del riesgo de sufrir eventos cardiovasculares obteniendo C-LDL <55 mg/dL: FOURIER (C-LDL final 30 mg/dL) o IMPROVE IT (C-LDL <54 mg/dL).

Mientras que la evidencia todavía no identifica claramente un umbral por debajo del cual reducir el C-LDL no aporte beneficio, está demostrado que en pacientes con enfermedad cardiovascular los esfuerzos terapéuticos deben ir dirigidos a un C-LDL objetivo <70 mg/dL. De hecho, la tendencia

En pacientes con enfermedad cardiovascular los esfuerzos preventivos deben ir dirigidos a un C-LDL objetivo <70 mg/dL

En pacientes con riesgo medio-intermedio, la decisión de tratar a niveles elevados de C-LDL debe basarse en determinación del riesgo global de enfermedad cardiovascular

actual es a considerar niveles incluso menores en pacientes de muy alto riesgo. Este valor umbral ha sido consensuado por un amplio número de expertos como un objetivo razonable de tratamiento en base a toda la evidencia previa en reducción de C-LDL.

Por el contrario, disponemos de pocos estudios que aborden la seguridad de descender el C-LDL por debajo del rango de normalidad. En el ensayo JUPITER se analizó la tasa de eventos adversos en pacientes tomando rosuvastatina que obtenían un C-LDL <30mg/dL revelando una tasa ligeramente superior de diabetes, afectación hepatobiliar y enfermedades psiquiátricas (sobre todo insomnio). Sin embargo, dada la gran cantidad de efectos adversos que se consideraron en el análisis posterior no pudo descartarse que la aparición de estos eventos fuese azarosa. Por otro lado, se argumenta que la incidencia de diabetes de nueva aparición en estos pacientes parece compensarse ampliamente por el beneficio del tratamiento sobre la morbilidad cardiovascular y la mortalidad.

En cuanto al tratamiento con ezetimiba, el análisis específico de efectos adversos del ensayo IMPROVE-IT reveló que el perfil de seguridad de los pacientes con C-LDL final <30 mg/dL era similar al de los pacientes con concentraciones finales mayores.

Los ensayos con inhibidores de PCSK9 sugieren incluso que niveles muy bajos de C-LDL no producen de forma significativa más eventos adversos en un periodo de 2-4 años (Robinson et al., 2017; Olsson et al., 2017; Robinson et al., 2015). Además, existen informes de pacientes con deficiencia total de PCSK9 con niveles de C-LDL en torno a 15mg/dL en los que no se ha apreciado ningún efecto clínico relevante (Horton et al., 2009).

En conclusión, existe beneficio en la reducción del C-LDL con estatinas a todos los niveles de riesgo cardiovascular. Si el tratamiento con estatinas no tuviera efectos secundarios considerando también su coste

económico, sería razonable recomendarlo a todos los individuos en riesgo, al igual que una dieta sana y ejercicio. No obstante, es importante distinguir entre dos escenarios distintos.

El primero correspondería a la prevención secundaria en la que el riesgo absoluto es mayor y por lo tanto el beneficio derivado de una disminución agresiva de los niveles de C-LDL compensaría sobradamente el escaso riesgo de efectos adversos presentes en la literatura. En individuos de muy alto riesgo estaría justificado por tanto conseguir niveles de C-LDL incluso menores a los habituales en personas sanas (<50mg/dL) siempre y cuando exista buena tolerancia al fármaco.

El segundo escenario sería la prevención primaria en la que el riesgo inicial de eventos cardiovasculares es mucho menor y por lo tanto la decisión de tratar niveles elevados de C-LDL debe basarse siempre en la determinación del riesgo global de enfermedad cardiovascular. Dado que el riesgo cardiovascular es un continuo, el nivel de riesgo sobre el cual considerar el tratamiento con estatinas sigue siendo arbitrario. Por tanto, en pacientes con riesgo bajo-intermedio habrá que discutir los riesgos y beneficios de una intervención farmacológica.

## Referencias

1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. (Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration), Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010 Nov 13;376(9753):1670-1681.
2. Ballantyne CM, Grundy SM, Oberman A, Kreisberg R, Havel R. Hyperlipidemia: diagnostic and therapeutic perspectives. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(6):2089-2112.
3. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(5):485-494.
4. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350(15):1495-1504.
5. Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA, De Ferrari GM, Park J, Murphy SA, et al. Long-term safety and efficacy of achieving very low levels of low-density lipoprotein cholesterol: a prespecified analysis of the IMPROVE-IT trial. *JAMA cardiology* 2017;2(5):547-555.
6. Hennekens CH, Breuer NR, Gelb IJ, Bjorkman DJ, Borer JS, Pfeffer MA. Emerging clinical challenges in the use of statins. *Am J Med* 2013;126(8):663-664.
7. Hlatky MA. Expanding the orbit of primary prevention--moving beyond JUPITER. *N Engl J Med* 2008;359(21):2280.
8. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res* 2009 Apr;50 Suppl:S172-7.
9. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart J, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352(14):1425-1435.
10. National Cholesterol Education Program (US). Expert Panel on Detection, Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, National Cholesterol Education Program (US). Second report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel II): National Cholesterol Education Program, National Institute of Health; 1993.
11. Olsson AG, Angelin B, Assmann G, et al. Can LDL cholesterol be too low? Possible risks of extremely low levels. *J Intern Med* 2017;281(6):534-553.
12. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto Jr AM, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359(21):2195-2207.
13. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Aversa M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372(16):1489-1499.
14. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, Chaudhari U, Sasiela WJ, Merlet L, et al. Safety of very low low-density lipoprotein cholesterol levels with alirocumab: pooled data from randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(5):471-482.
15. 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):1713-1722.
16. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316(12):1289-1297.
17. 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. *JAMA* 1986;256(20):2823-2828.
18. Wallis EJ, Ramsay LE, Ul-Haq I, Ghahramani P, Jackson PR, Rowland-Yeo K, et al. Coronary and cardiovascular risk estimation for primary prevention: validation of a new Sheffield table in the 1995 Scottish health survey population. *BMJ* 2000 Mar 11;320(7236):671-676.