

# ¿Cuál es el mejor parámetro para evaluar el riesgo y el grado de control: colesterol LDL, colesterol no-HDL u otro?

Adalberto Serrano Cumplido

Médico de familia. Centro de Salud de Repelega. Portugalete (Bizkaia)

## INTRODUCCIÓN

Desde que fueron publicadas las primeras directrices del NCEP<sup>1</sup> (National Cholesterol Education Programme) sobre el manejo de la dislipemia, el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) fue adoptado como el parámetro lipídico que mejor se relacionaba con el riesgo cardiovascular, mostrándose como el principal objetivo para controlar. A lo largo de los últimos 25 años, se ha venido observando el claro beneficio que la reducción de los niveles de c-LDL conlleva en la disminución del riesgo cardiovascular de origen isquémico, beneficio más manifiesto en aquellos pacientes que tienen inicialmente un mayor riesgo cardiovascular. A raíz de ello, han surgido numerosas guías editadas por múltiples sociedades científicas que han ido modificándose a la sombra de los nuevos conocimientos aportados por la investigación desarrollada. Esto nos ha llevado a la mejor identificación de los pacientes susceptibles de ser tratados, a la posibilidad de actuar de una manera más precoz e intensiva sobre las diferentes lipopartículas, al mejor conocimiento de las complicaciones debidas al uso de fármacos hipolipemiantes y de las posibles interacciones de ellos. Sin embargo, a pesar del vasto conocimiento acumulado en este tiempo, siempre surgen nuevas incertidumbres que pueden provocar una cierta confusión en la toma de decisiones que, en ocasiones, pueden ser contraproducentes para el paciente. Una de estas cuestiones es: ¿cuál es el mejor parámetro para evaluar el riesgo y el grado de control de la dislipemia?

## PARÁMETROS LIPÍDICOS EN EL MANEJO DE LA DISLIPEMIA EN EL RIESGO CARDIOVASCULAR

Tanto el perfil como el metabolismo lipídico son altamente complejos y cambiantes, en función de diferentes situaciones que abarcan los tratamientos a los que esté sujeto el paciente, incluidos los fármacos hipoglucemiantes que estuviera tomando<sup>2,3</sup>.

Los niveles de c-LDL son los que clásicamente se han venido recomendando como objetivo lipídico en el control del riesgo cardiovascular, y así lo hacen la Sociedad Española de Arteriosclerosis y la European Atherosclerosis Society. Sin embargo, también se han incluido otros parámetros lipídicos en la valoración del riesgo. Así, las tablas Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE)<sup>4</sup> incluyen los niveles de colesterol total, aportando otra tabla en la que además del colesterol total discrimina el riesgo por los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL). La reciente tabla de riesgo incorporada en las guías del American College of Cardiology/American Heart Association de 2013 para el control de la hipercolesterolemia<sup>5,6</sup> incluye tanto el colesterol total como el c-HDL. La tabla QRISK2<sup>7</sup>, recomendada por la guía del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)<sup>8</sup> para el cálculo del riesgo cardiovascular en el paciente diabético tipo 2 (DM2) incluye la relación colesterol/c-HDL, mientras que en la tabla del estudio PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster Study)<sup>9</sup> fueron incluidos los valores de c-LDL, c-HDL y triglicéridos (TG) como factores relacionados con el riesgo de eventos coronarios.

En un intento de mejorar la predicción de enfermedad cardiovascular, se han empleado otros cocientes lipídicos como son el c-LDL/c-HDL o la apolipoproteína (Apo)-B/ApoA1, ajustando así el efecto del colesterol transportado por lipoproteínas aterogénicas frente a las antiaterogénicas. El cociente ApoB/ApoA1 mostró, en el estudio Amoris, que es el parámetro más potente en la predicción del infarto de miocardio fatal<sup>10</sup>, así como el que mayor impacto presentaba en la aparición de infarto de miocardio según los datos del estudio INTERHEART (A Global Case-Control Study of Risk Factors for Acute Myocardial Infarction), surgiendo de este último una herramienta de cálculo de riesgo de enfermedad coronaria<sup>11</sup>.

Pero existen otros parámetros, no accesibles en la práctica clínica diaria, que se muestran como marcadores más sensibles del riesgo de enfermedad cardiovascular, como serían el

número de partículas de LDL<sup>12</sup> o el tamaño de estas<sup>13,14</sup>. Recientemente, mediante técnica de espectrometría de masas, se ha determinado que las especies lipídicas que contienen triacilglicerol y esteres de colesterol con un doble enlace y un bajo número de carbonos y las que contienen fosfatidil-etanolamina son las que presentan mayor valor predictivo en la valoración del riesgo cardiovascular<sup>15</sup>.

### COLESTEROL LDL FRENTE A COLESTEROL NO-HDL

Puesto que las guías sobre el manejo de las dislipemias presentan objetivos diferentes (tabla 1), se plantea cuál de estos parámetros refleja de manera más precisa el riesgo cardiovascular del paciente y cuál sería el idóneo para su control (tabla 2).

El colesterol no-HDL aglutina el colesterol que es transportado por lipoproteínas que contienen ApoB (VLDL [lipoproteínas de muy baja densidad], IDL [lipoproteínas de densidad intermedia], LDL, Lp(a) [lipoproteína “a” pequeña] y las lipoproteínas remanentes) y que, en su conjunto, son más aterogénicas que la simple medición del c-LDL. Existe evidencia de que el colesterol no-HDL es mejor predictor del riesgo cardiovascular que el c-LDL y que pudiera ser el objetivo más apropiado en el control de la dislipemia y la reducción del riesgo cardiovascular. En un metaanálisis en el que se incluían 38 153 pacientes en tratamiento con estatinas, aunque tanto el colesterol no-HDL como el c-LDL y la ApoB predecían los eventos cardiovasculares mayores, era el colesterol no-HDL el que lo hacía de una manera más potente. De esta forma, comparando el cuartil

superior con el inferior de cada uno de estos parámetros, se mostraron unas *hazard ratio* de 1,26 (IC 95 %, 1,14-1,39) para el c-LDL, de 1,42 (IC 95 %, 1,29-1,56) para el colesterol no-HDL y de 1,33 (IC 95 %, 1,22-1,45) para la ApoB<sup>19</sup>.

Otro problema se asocia al empleo del c-LDL. El valor de los niveles de c-LDL lo obtenemos, habitualmente, a través de la fórmula de Friedewald (c-LDL = colesterol total – c-HDL – TG/5), que presenta algunas inexactitudes. Por ello, la guía de NCEP-ATP III indicaba que los niveles de c-LDL se calcularan mediante la fórmula de Friedewald, salvo que los TG fueran superiores a los 200 mg/dl, en cuyo caso se emplearía como objetivo secundario el colesterol no-HDL. Pero la fórmula de Friedewald también presenta desviaciones en otras circunstancias, como son aquellos pacientes con niveles de c-LDL bajos. Así, cuando los niveles de c-LDL son < 70 mg/dl mediante la fórmula de Friedewald, los niveles de c-LDL medidos directamente presentan incrementos de 9 mg/dl en los sujetos con niveles de TG entre 150-199 mg/dl e incrementos de 18,4 mg/dl cuando los TG se encuentran en niveles entre 200-399 mg/dl<sup>20</sup>. Una situación especial es la del paciente diabético, puesto que en él a las alteraciones lipídicas cuantitativas hay que añadir las alteraciones cualitativas de las lipoproteínas. De esta manera, la inexactitud en el cálculo del c-LDL mediante la fórmula de Friedewald es mayor en los pacientes con DM<sup>21</sup>, por lo que se han propuesto nuevas fórmulas más complejas para el cálculo del c-LDL en ellos<sup>22</sup>.

En conclusión, dado el mejor perfil como predictor del riesgo cardiovascular del colesterol no-HDL, la inexactitud del empleo de la fórmula de Friedewald para el cálculo del

**Tabla 1.** Objetivos en el control lipídico según diferentes guías

NCEP-ATP III	Objetivo primario: c-LDL
	Objetivo secundario: colesterol no-HDL (cuando el nivel de TG sea > 200 mg/dl)
ESC/EAS	Objetivo primario: c-LDL
	Objetivo secundario: colesterol no-HDL (en pacientes con riesgo cardiometabólico)
ADA <sup>16</sup>	c-LDL
ADA/AHA <sup>17</sup>	Objetivo primario: ApoB
	Objetivo secundario: colesterol no-HDL
IAS <sup>18</sup>	Objetivo primario: c-LDL
	Objetivo alternativo: colesterol no-HDL (aportando, cada vez, mayores ventajas)
NICE	Colesterol no-HDL

ADA: American Diabetes Association; AHA: American Heart Association; Apo: apolipoproteína; c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; ESC/EAS: European Society Cardiology/European Atherosclerosis Society; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IAS: International Atherosclerosis Society; NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Programme-Adult Treatment Panel III; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; TG: triglicéridos.

**Tabla 2.** Ventajas e inconvenientes de los diferentes parámetros lipídicos en el manejo del riesgo cardiovascular

c-LDL	Recomendado por numerosas sociedades científicas como objetivo primario en el control de la dislipemia
	Valorado en múltiples estudios clínicos
	Familiaridad en su uso
	Hay que realizar la extracción en ayunas
	Inexactitud de la fórmula de Friedewald, especialmente en los pacientes con DM2
Colesterol no-HDL	No precisa extracción en ayunas
	Mejor relación con las lipoproteínas aterogénicas
	Mejor predictor del riesgo cardiovascular
	Evita los errores de la fórmula de Friedewald
	Fácil de calcular
ApoB	Posible laxitud de su punto de corte en 30 mg/dl por encima del aconsejado para c-LDL
	No disponible a todos los niveles
	Mayor coste

ApoB: apolipoproteína B; c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HDL: lipoproteínas de alta densidad.

c-LDL en el paciente con DM2 y la facilidad del cálculo del nivel de colesterol no-HDL (colesterol no-HDL = colesterol total – c-HDL), parece aconsejable emplear el colesterol no-HDL en el manejo del paciente diagnosticado de DM2.

Al utilizar el valor de colesterol no-HDL como objetivo, este se sitúa en 30 mg/dl por encima del asumido para el objetivo de c-LDL. Sin embargo, al comparar los percentiles de colesterol no-HDL y los de c-LDL, surgen discrepancias en los puntos de corte, especialmente en aquellos sujetos con c-LDL bajo y TG elevados, por lo que sería preciso disminuir los niveles de colesterol no-HDL, al menos en este subgrupo de pacientes<sup>23</sup>.

Sea cual sea el parámetro elegido en la práctica clínica, c-LDL o colesterol no-HDL, lo importante será marcar

un objetivo e intentar alcanzarlo, al igual que se hace con otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, huyendo de la inercia terapéutica, como indican la European Atherosclerosis Society<sup>24</sup> y la Sociedad Española de Arteriosclerosis.

### PUNTOS CLAVE

- El colesterol no-HDL es un predictor más potente de riesgo cardiovascular que el c-LDL.
- La fórmula de Friedewald presenta inexactitudes en el paciente con DM2.
- Los puntos de corte de colesterol no-HDL se estiman en 30 mg/dl por encima de los aceptados para el c-LDL.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. The Expert Panel. Arch Intern Med 1988;148(1):36-69.
2. Keidan B, Hsia J, Katz R. Plasma lipids and anti diabetic agents: a brief overview. The British Journal of Diabetes and Vascular Disease 2002;2:40-3.
3. Shigematsu E, Yamakawa T, Kadonson K, Terauchi Y. Effect of sitagliptin on lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Med Res 2014;6(5):327-35.
4. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011;32:1769-818.
5. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;63(25):2889-934.

- Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:S49-S73 (aplicación de cálculo de riesgo disponible en: <http://my.americanheart.org/cvriskcalculator> y <http://www.cardiosource.org/en/Science-And-Quality/Practice-Guidelines-and-Quality-Standards/2013-Prevention-Guideline-Tools.aspx>).
- Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008;336:1475-82. (QRISK@2-2014 risk calculator: <http://qrisk.org>)
- NICE clinical guideline 181. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Disponible en: [www.guidance.nice.org.uk/cg181](http://www.guidance.nice.org.uk/cg181).
- Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) Study. *Circulation* 2002;105:310-5.
- Jungner I, Sniderman AD, Furberg C, Aastveit AH, Holme I, Walldius G. Does low-density lipoprotein size add to atherogenic particule number in predicting the risk of fatal myocardial infarction? *Am J Cardiol* 2006;97:943-6.
- McGorrian C, Yusuf S, Islam S, Jung H, Rangarajan S, Avezum A, et al. Estimating modifiable coronary heart disease risk in multiple regions of the world: the INTERHEART Modifiable Risk Score. *Eur Heart J* 2011;32:581-90.
- Cromwell WC, Otvos JD, Keyes MJ, Pencina MJ, Sullivan L, Vasan RS, et al. LDL particle number and risk of future cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study—Implications for LDL management. *J Clin Lipidol* 2007;1:583-92.
- Rizzo M, Berneis K. Low-density lipoprotein size and cardiovascular risk assessment. *Q J Med* 2006;99:1-14.
- Koba S, Yokota Y, Hirano T, Ito Y, Ban Y, Tsunoda F, et al. Small LDL-cholesterol is superior to LDL-cholesterol for determining severe coronary atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2008;15:250-60.
- Stegemann C, Pechlaner R, Willeit P, Langley S, Mangino M, Mayr U, et al. Lipidomics profiling and risk of cardiovascular disease in the prospective population-based Bruneck study. *Circulation* 2014;129:1821-31.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care* 2014;37 Suppl 1:S14-80.
- Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 2008;31:811-22.
- An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global Recommendations for the Management of Dyslipidemia. Full Report. Disponible en: [http://www.athero.org/download/IASPPGuidelines\\_FullReport\\_20131011.pdf](http://www.athero.org/download/IASPPGuidelines_FullReport_20131011.pdf)
- Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, 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;307(12):1302-9.
- Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Brinton EA, Toth PP, McEvoy JW, et al. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(8):732-9.
- Rubiés-Prat J, Reverter JL, Sentí M, Pedro-Botet J, Salinas I, Lucas A, et al. Calculated low-density lipoprotein cholesterol should not be used for management of lipoprotein abnormalities in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993;16:1081-6.
- Wagner AM, Sánchez-Quesada JL, Pérez A, Rigla M, Cortés M, Blanco-Vaca F, et al. Inaccuracy of calculated LDL-cholesterol in type 2 diabetes: consequences for patient risk classification and therapeutic decisions. *Clin Chem* 2000;46(11):1830-2.
- Elshazly MB, Martin SS, Blaha MJ, Joshi PH, Toth PP, McEvoy JW, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol, guideline targets, and population percentiles for secondary prevention in 1.3 million adults. The VLDL-2 study (very large database of lipids). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1960-5.
- European Atherosclerosis Society. New guidelines in USA. 2013 ACC/AHA Guidelines on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk. How do they compare with the EAS/ESC Guidelines for the management of dyslipidaemias? Comment by the EAS Guidelines Committee. Disponible en: <http://www.eassociety.org/fileArchive/2011startpage/New%20guidelines%20in%20USA%20-%20EAS%20Comment%20-%202013-12-04.pdf>