



Revisión

Colesterol y dislipemias: una perspectiva crítica moderada y justificada que incide en la prevención primaria (I)

Emérito Peramato Martín^a, Manuel Jesús Luengo Martín^b, Elpidio García Ramón^{c,*}, Yolanda Granja Garrán^d, Nerea García Granja^e, Esther Fernández Corral^f

^aPersonal emérito de la Gerencia Regional de Salud. Gerencia de Atención Primaria. Zamora. ^bCentro de Salud. Guijuelo (Salamanca).

^cGerencia de Atención Primaria. Valladolid Oeste. ^dYolanda Granja Garrán. Centro de Salud Plaza del Ejército. Valladolid. ^eCentro de Salud Huerta del Rey. Valladolid. ^fCentro de Salud Benavente Norte. Benavente (Zamora).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de marzo de 2024

Aceptado el 30 de abril de 2025

On-line el 19 de junio de 2025

Palabras clave:

Colesterol

Crítica

Guías clínicas

Keywords:

Cholesterol

Criticism

Clinical guidelines

R E S U M E N

En este trabajo señalamos la necesidad de una crítica constante debida a la velocidad con la que se suceden las recomendaciones de las distintas guías de práctica clínica con respecto a las dislipemias. Repasamos las funciones esenciales del colesterol en el organismo humano y analizamos los motivos por los que pueden aparecer cifras elevadas de concentración del colesterol. Nos preguntamos a partir de qué datos se definen los puntos de corte entre lo normal y lo patológico, susceptibles de las distintas intervenciones farmacológicas. Señalamos que ni todo gira exclusivamente en torno al c-LDL ni mucho menos a una cifra determinada.

También repasamos la historia del colesterol desde su descubrimiento en 1769 hasta nuestros días.

Finalmente, describimos el metabolismo del colesterol, su síntesis endógena y exógena y los mecanismos de regulación homeostática.

© 2025 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.

Publicado por Ergon Creación, S.A.

Cholesterol and dyslipidemias: a moderately critical and justified perspective that affects primary prevention (I)

A B S T R A C T

In this article, we highlight the need for constant criticism due to the rapid pace of recommendations in various clinical practice guidelines regarding dyslipidemia. We review the essential functions of cholesterol in the human body and analyze the reasons why elevated cholesterol levels may occur. We question what data are used to define the cutoff points between normal and pathological levels, which are susceptible to various pharmacological interventions. We point out that not everything revolves exclusively around LDL-cholesterol, nor does it revolve around a specific level.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elpiyo127@hotmail.com (E. García Ramón).

<http://dx.doi.org/10.24038/mgyf.2025.016>

2254-5506 / © 2025 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia

We also review the history of cholesterol from its discovery in 1769 to the present day. Finally, we describe cholesterol metabolism, its endogenous and exogenous synthesis, and the mechanisms of homeostatic regulation.

© 2025 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.
Published by Ergon Creación, S.A

Introducción

La medicina es una ciencia en perpetuo cambio. La velocidad con la que se suceden las nuevas guías y recomendaciones es vertiginosa, por lo que es precisa una revisión crítica constante.

El colesterol es un esteroide. Como más adelante veremos, nuestro organismo sintetiza su propio colesterol, principalmente en los hepatocitos del hígado; un porcentaje extra más pequeño es obtenido de la dieta. Una vez sintetizado pasa a la circulación general y es transportado por las lipoproteínas, las cuales son de diferente peso molecular^{1,2}.

Constituye el componente esencial de la membrana celular, donde está anclado estratégicamente; modula su fluidez y su permeabilidad y controla el transporte a través de la misma. Es el precursor de las hormonas esteroideas (andrógenos, estrógenos, progesterona, gluco y mineralocorticoides), de los ácidos biliares y de la vitamina D. Tiene una función sobre las moléculas de señal intercelular, como las proteínas de señal (SHH-Sonic-Hedgehog) que se activan al unirse al colesterol, controlan el desarrollo embrionario y están implicadas en la homeostasis de los tejidos adultos. Es el componente esencial de la mielina que recubre los nervios; de esta manera permite la conducción del impulso eléctrico para asegurar la correcta respuesta por parte de los tejidos efectores^{1,2}.

Por todo lo dicho, podemos concluir diciendo que el colesterol es una molécula indispensable para la vida. Sin embargo, en caso de un aumento patológico de su concentración, está establecido que es un factor de riesgo de primer orden en el desarrollo de la arteriosclerosis, proceso responsable de la mayoría de las enfermedades cardiovasculares.

La arteriosclerosis es una enfermedad que se desarrolla durante décadas; uno de los factores de riesgo bien conocido es la dislipemia.

Todos los seres humanos necesitamos el colesterol para el normal funcionamiento de nuestras células. Es lógico pensar que cada uno de nosotros necesita una cantidad o concentración del mismo que puede ser diferente o estar en un rango más o menos amplio. Por tanto, la dislipemia es la concentración de lípidos que rebasa este rango.

Las causas de este incremento de concentración de colesterol pueden ser genéticas conocidas, como la hipercolesterolemia familiar, la Apo-B defectuosa familiar, la hipercolesterolemia asociada a mutaciones en la PCSK-9, la hipercolesterolemia autosómica recesiva, la sitosterolemia y la dibetalipoproteínemia⁵.

También puede estar motivada por una desregulación de la homeostasis del colesterol originada por una alteración poli-

génica en la que, además de varios genes, influyen factores ambientales con la dieta a la cabeza de los mismos.

En este último grupo se encuentra la hipercolesterolemia poligénica (forma más común de la hipercolesterolemia primaria), la hipercolesterolemia familiar combinada de mecanismo de transmisión y alteración genética no conocida, pero con un componente familiar claro, y la elevación de la Lp(a), también determinada genéticamente.

Establecer los objetivos de control de las cifras de colesterol por encima de las cuales un paciente debe ser tratado farmacológicamente no es una tarea fácil, aunque la continua renovación de las guías europeas de prevención cardiovascular, suscritas por las principales sociedades científicas españolas, establecen unos objetivos en función del riesgo cardiovascular; si bien generan poca o menos polémica en caso de pacientes de muy alto riesgo cardiovascular o en prevención secundaria, en pacientes con riesgo cardiovascular más bajo o en prevención primaria generan más polémica en cuanto a tratar farmacológicamente a los pacientes para alcanzar unas cifras que realmente solo están basadas en opiniones de expertos.

Asimismo, la distinción exagerada en cuanto a las partículas de colesterol, hasta el punto de que la población habla con absoluta soltura del colesterol bueno (HDL) y del colesterol malo (LDL), tampoco es del todo cierta, puesto que ambas partículas de colesterol son muy heterogéneas en su tamaño; esto determina su función y su protagonismo en el riesgo cardiovascular. No creemos sorprender a nadie si decimos que las partículas de LDL de menor tamaño son la que verdaderamente incrementan el riesgo cardiovascular; el resto (las mayores) no contribuyen apenas a este riesgo³.

Por otra parte, investigaciones recientes están demostrando que la función de las partículas de c-HDL depende también de su tamaño, lo que parece explicar por qué personas con concentraciones altas de c-HDL (por encima de 150 mg/dl) poseen paradójicamente un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Las partículas más grandes de HDL no poseen ningún efecto protector cardiovascular frente a la enfermedad cardiovascular; sin embargo, las partículas más pequeñas son más hábiles en el transporte reverso del colesterol hacia el hígado desde los tejidos periféricos para eliminarlo, lo que disminuye el riesgo cardiovascular.

Todo esto nos debe llevar a reflexionar que no todo está en la "cifra"; por tanto, a pesar del reciente consenso de los laboratorios de bioquímica⁴ sobre los objetivos del tratamiento hipolipemiante ajustado al riesgo cardiovascular, sin duda con la buena intención de favorecer un tratamiento precoz y evitar la abstinencia terapéutica, se corre el riesgo de carecer del

suficiente rigor y certeza con respecto a qué pacientes hay que tratar y a cuáles no.

La historia de la arteriosclerosis es muy compleja. Estamos más cerca del principio que del fin, fin que puede ser el que nunca podríamos haber imaginado.

Apuntes históricos del colesterol

El colesterol fue descubierto por el fisiólogo y anatomista francés François Poullletier de la Salle en 1769, que lo describió como la porción aceitosa de la bilis obtenida de la vesícula biliar extraída de cadáveres.

El químico francés Michel-Eugène Chevreul (1786-1889) separó en 1815 esa porción aceitosa de la bilis y la denominó colesterina, nombre que después cambiaría a colesterol (del griego: *chole*, bilis, y *stereos*, sólido). Además, identificó la colestrolina como el principal componente de los cálculos biliares, algo ya observado por Poullletier de la Salle.

En 1833 F. Bouldet demostró que el colesterol también se encontraba en la circulación. Cerca de un siglo después, en 1904, Félix Jacob Marchand (1846-1928) demostró que el colesterol se encontraba y era uno de los componentes fundamentales de la placa ateromatosa y, en consecuencia, de la génesis de la arteriosclerosis.

La estructura molecular del colesterol fue descubierta por Heinrich O. Wieland (1877-1957), por lo que recibió el Premio Nobel de Química en 1927. Asimismo, Adolf O. Reinhold Windaus (1876-1959) demostró en 1910 que la placa en la aorta contenía cristales de colesterol (Premio Nobel de Química en 1928).

En 1950 John Gofman publicó en *Science* que mediante el uso de la ultracentrífuga, según los protocolos de Anichkov, en el suero de conejos alimentados con colesterol este se separaba en dos fracciones claramente identificables: *low density lipoprotein* (LDL) y *high density lipoprotein* (HDL). Este artículo tuvo un gran impacto en la comunidad científica dados los peligros del colesterol de la dieta.

En 1964 se otorgó el Premio Nobel de Fisiología y Medicina a George J. Popjak, Konrad E. Bloch y Feodor F. Lynen, por demostrar que el acetato es el precursor en la síntesis de colesterol. El colesterol se sintetiza indirectamente a partir de la polimerización repetida de un grupo simple de acetato.

En 1975 se otorgó el Premio Nobel de Química a John W. Comforth, por su descubrimiento del metabolito 3-hidroxi-3-metilglutarato ligado a la enzima hidroximetil-glutaril-CoA-reductasa (HMG-CoA-reductasa), implicada en la síntesis de colesterol. El mevalonato ocupa un lugar especial en la cadena metabólica del colesterol: cuando se inhibe su formación mediante la HMG-CoA-reductasa, la síntesis de colesterol no progresa más allá.

En 1985 Michael S. Brown y Joseph L. Goldstein ganaron el Premio Nobel de Fisiología y Medicina por el descubrimiento del receptor celular hepático de la lipoproteína de baja densidad (r-LDL).

En 1973 el bioquímico Akira Endo (figura 1) encontró que en el cultivo de una especie de hongo se producía una sustancia que tenía capacidad de inhibir la HMG-CoA-reductasa y, en consecuencia, la síntesis de colesterol. Se le llamó en un primer momento “compactina” o “mevastatina” (sustancia ML-236B); de este estudio surgieron las estatinas. Por ello, Endo recibió el Premio Lasker en 2008.



Figura 1 – Akira Endo: descubridor de la primera estatina.

En 1976 la compañía japonesa Sankyo desarrolló por primera vez un tipo de fármaco hipolipemiente conocido como “estatina”, que actuaba como inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. Sin embargo, no fue hasta 1987 cuando se aprobó la primera estatina para uso en seres humanos: lovastatina (mevinolina o menacolina K: Mevacor®), de la compañía farmacéutica Merk.

La mevastatina y la lovastatina se obtuvieron de los hongos *Penicillium citrinum* y *Aspergillus terreus*, respectivamente.

Después aparecieron la pravastatina, un metabolito fúngico aislado de cultivos de *Nocardia autotrophica*; la simvastatina, a partir de un producto de la fermentación del *Aspergillus terreus*; y la fluvastatina, que fue la primera estatina totalmente sintética. Más tarde se sintetizaron la atorvastatina, la cerivastatina (retirada del mercado en el 2001 por Bayer, debido a su asociación con graves efectos adversos), la rosuvastatina y la pitavastatina^{2,6}.

Antes de las estatinas, puede decirse que no hay demostración firme de que alguno de los fármacos más antiguos (resinas, ácido nicotínico, fibratos, entre otros) redujera la enfermedad cardiovascular⁷.

Metabolismo del colesterol

El colesterol puede ser sintetizado por nuestras células (en el retículo endoplásmico) o absorberse de los alimentos en el tracto gastrointestinal.

Aunque todas las células del organismo tienen capacidad para sintetizar colesterol, la mayor parte de su síntesis, que da lugar a lo que se conoce como colesterol endógeno, se realiza en los hepatocitos del hígado⁸.

Síntesis del colesterol endógeno

Las etapas en la biosíntesis del colesterol a partir de la acetil-CoA son (figura 2):

- 1) Dos moléculas de acetil-CoA se unen (reacción catalizada por una la denominada acetoacetil-CoA-tiolasa), lo que da lugar a la acetoacetil-CoA.

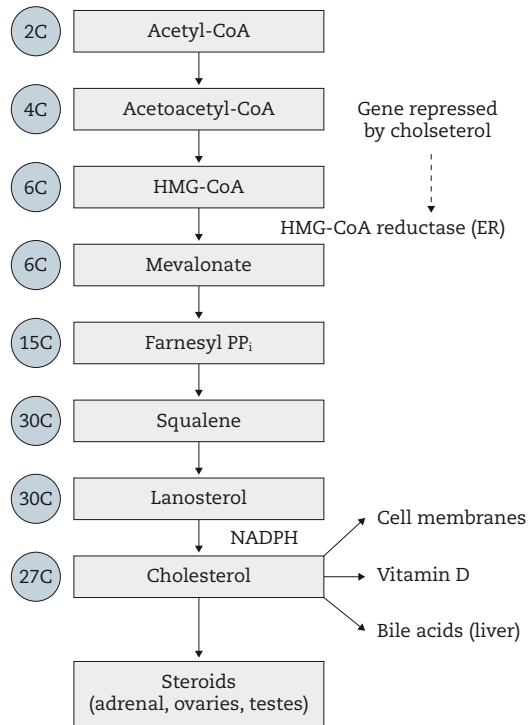


Figura 2 – Síntesis del colesterol.

- 2) Se agrega otra acetil-CoA (la tercera) por acción de la 3-hidroxi-metil-glutaril-CoA-sintetasa, lo que da lugar a la hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA).
- 3) Por acción de la enzima HMG-CoA-reductasa, la HMG-CoA da lugar al mevalonato. Este paso es crucial en la síntesis del colesterol, ya que es el único paso enzimático regulado en el proceso (inhibición por retroalimentación del colesterol). Además, la HMG-CoA-reductasa es estimulada por la acción de la insulina e inhibida por acción del glucagón y de las estatinas.
- 4) Tras una secuencia de reacciones que no vamos a mencionar, mediante las cuales se forman unidades de isoprenoides por pérdida de CO_2 , el mevalonato se convierte en farnesil pirofosfato, que sirve para la síntesis de la coenzima-Q.
- 5) Por acción de la escualeno-epoxidasa, el farnesil pirofosfato se convierte en escualeno.
- 6) El escualeno da lugar al lanosterol.
- 7) Tras otras 19 reacciones, no del todo bien conocidas, y pérdida de 3 grupos metilo, el lanosterol se convierte o da lugar al colesterol.

El colesterol está compuesto por 27 carbonos. Tiene 4 anillos fusionados (ciclopentanoperhidrofenantreno o estrano) con varias sustituciones. Su fórmula química es $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}$ (figura 3).

Metabolismo del colesterol exógeno

La absorción del colesterol procedente de la dieta en el intestino delgado proximal está condicionada por varios factores, entre los que destacan la edad, la cantidad y composición de

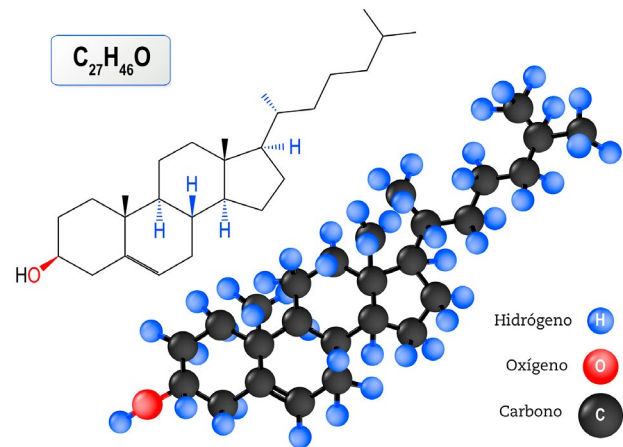


Figura 3 – Estructura del colesterol.

los ácidos biliares, los factores dietéticos y genéticos, y la composición y densidad bacteriana que existe en la flora intestinal.

El colesterol presente en la luz intestinal deriva principalmente de la secreción biliar, de la ingestión alimentaria y, en mucha menor proporción, de la descamación del epitelio intestinal. En síntesis, los ácidos biliares, actúan como detergentes biológicos que facilitan tanto la excreción biliar de los metabolitos del colesterol endógeno y sustancias ajenas al organismo, como también facilitan la absorción intestinal de los principales lípidos de la dieta (triglicéridos, fosfolípidos y ésteres de colesterol) y de otros nutrientes.

Al interactuar, los lípidos y los ácidos o sales biliares forman micelas mixtas (principalmente fosfolípidos y colesterol no esterificado). La solubilización micelar constituye un mecanismo de transporte para que el colesterol logre difundirse a través de la barrera mucosa que recubre la superficie de las microvellosidades intestinales, donde las micelas terminan su función de transporte y se disgregan, tras lo cual los monómeros de colesterol están disponibles para ser internalizados en los enterocitos. En el borde en cepillo de estos enterocitos se expresa la proteína Niemann-Pick-C1-like-protein-1 (NPC1L1), que transporta el colesterol dietético y biliar desde el lumen intestinal al enterocito para facilitar la absorción del colesterol. La NPC1L1 es la diana molecular de la ezetimiba, un inhibidor de la absorción intestinal de colesterol.

Hay dos transportadores de membrana conocidos, encargados de devolver los esteroides absorbidos al lumen intestinal; es decir, transportan el colesterol desde el enterocito al lumen intestinal. Se trata de ABCG5 y ABCG8. Mutaciones en los genes ABCG5 y ABCG8 son los causantes de la sitosterolemia, de herencia autosómica recesiva, debida a hiperabsorción intestinal de esteroides, y que se acompaña de xantomatosis y aterosclerosis prematura^{1,9}.

Aproximadamente, la mitad del colesterol captado por el hepatocito y que no ha sido devuelto al lumen intestinal por la vía ABCG5/8 se difunde al retículo endoplásmico, donde es reesterificado por la enzima acil-CoA-colesterol-aciltransferasa-2 (ACAT2), presente en el intestino y el hígado fetal; cumple la misma función de la ACAT1 presente en el hígado, las glándulas suprarrenales, los macrófagos y el riñón, es decir, crear un gradiente que favorece la difusión de colesterol rees-

terificado y de una porción pequeña de colesterol libre a través del enterocito.

Una vez absorbido, es transportado a la linfa en los quilomicrones (QM). El ensamblaje de los QM es un proceso físico-químico complejo, en el que es indispensable la acción de la enzima microsomal-triglyceride-transfer-protein (MTP). Los QM son las lipoproteínas de menor densidad fabricadas por los propios enterocitos. Del intestino salen conductos linfáticos que llevan QM con los productos lipídicos procedentes de la absorción intestinal. Estos conductos confluyen en el conducto torácico que se une al torrente sanguíneo cerca de la entrada de la vena cava superior, donde el contenido de la linfa pasa a la circulación sistémica.

La sangre que sale del corazón desde el ventrículo derecho se dirige a los pulmones, de forma que son estos los órganos primariamente receptores de los lípidos y del colesterol de la dieta. A continuación, la sangre sale del corazón por la aorta y reparte el contenido de los QM por los diversos tejidos, que absorben este colesterol sin haber pasado aún por el hígado. Sin embargo, quedan restos de su contenido lipídico en los QM que a partir de ahí son denominados remanentes de QM (QMR). Estos llegan finalmente al hígado por la arteria hepática. El hígado absorbe este colesterol, que actúa regulando fuertemente la síntesis hepática de colesterol. En promedio, el colesterol se absorbe solo un 40 %, aunque hay una gran variabilidad interindividual (20-80 %). Como hemos señalado, su destino final es el hígado.

En definitiva, el colesterol que se produce en el hígado y el procedente de los QMR recogido por el hígado, se transporta desde allí en las lipoproteínas VLDL, IDL y LDL (principalmente en estas últimas) a los tejidos para su uso, mientras que el colesterol que se transporta desde los tejidos al hígado para ser eliminado se transporta en las HDL¹⁰.

Regulación de la síntesis de colesterol

Una alta ingestión de colesterol en los alimentos conduce a una disminución neta de la producción endógena y viceversa. El principal mecanismo regulador de la homeostasis del colesterol celular aparentemente reside en un complejo sistema molecular centrado en las proteínas SREBP (*sterol regulatory element binding proteins 1 y 2*: proteínas que se unen a elementos reguladores de esteroides) (figura 4):

- Cuando el contenido de colesterol celular [principalmente la membrana del retículo endoplásmico (RE)] se encuentra elevado, este lípido se une a la proteína SCAP (CREBO-cleavage activating protein), que, en respuesta, cambia su conformación e interactúa con INSIG (*insulin-induced gene*), una proteína residente en el RE. Esta interacción ancla el complejo formado por SCAP y SREBP-2 en el RE y evita su migración al aparato de Golgi.
- Cuando el colesterol celular es bajo, SCAP libre de colesterol se desprende de INSIG y el complejo SCAP-SREBP-2 migra hacia el aparato de Golgi donde SREBP-2 es activado. Esta activación consiste en la liberación del extremo amino-terminal de la proteína precursora pSREBP-2, por la acción secuencial de dos proteasas: S1P (site-1-proteasa) y S2P (site-2-proteasa).

Este segmento liberado (que contiene el dominio de unión al ADN conocido como BHLH) no está anclado a ninguna

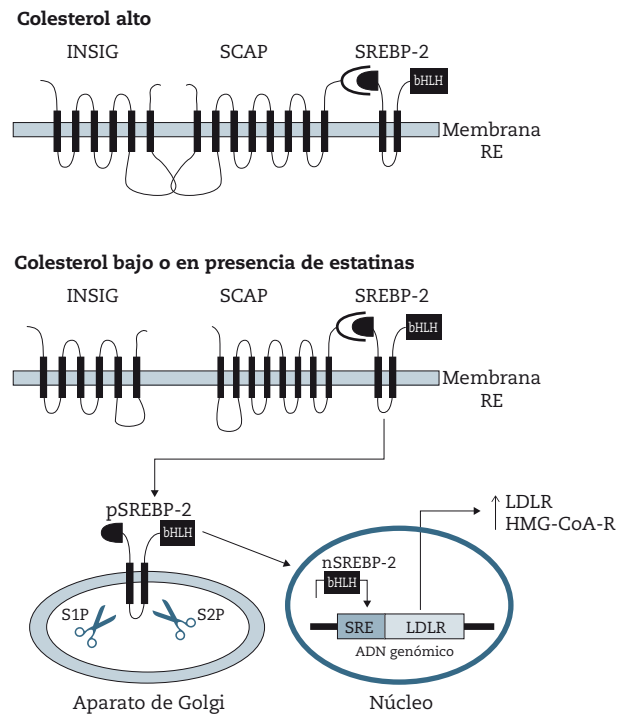


Figura 4 – Regulación de las concentraciones de colesterol celular.

membrana celular y se traslada al núcleo celular (nSREBP-2), donde actúa directamente en los elementos de respuesta que regulan la transcripción del receptor LDL (r-LDL), la enzima HMG-CoA-reductasa y otros genes involucrados en la génesis del colesterol. Esto da como resultado una elevación de las concentraciones de colesterol celular^{11,12}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maldonado Saavedra O, Ramírez Sánchez I, García Sánchez JR, Ceballos Reyes GM, Méndez Bolaina E. Colesterol función biológica e implicaciones médicas. *Rev Mex Cienc Farm.* 2012; 43(2): 7-22.
2. Zárate A, Manuel-Apolinar L, Basurto L, De la Chesnaye E, Saldivar I. Colesterol y aterosclerosis. Consideraciones históricas y tratamiento. *Arch Cardiol Mex.* 2016; 86(2): 163-9.
3. Prats A, Sayols-Baixeras S, Fernández-Sanlés A, Subirana I, Carreras-Torres R, Vilahur G, et al. High-density lipoprotein characteristics and coronary artery disease: a Mendelian randomization study. *Metabolism.* 2020; 112: 154351.
4. Arrobas Velilla T, Guijarro C, Campuzano Ruíz R, Rodríguez Piñero M, Valderrama Marcos JF, Pérez Pérez A, et al. Documento de consenso para la determinación e informe del perfil lipídico en los laboratorios clínicos españoles. *Nefrología.* 2023; 43(4): 385-516.

5. Fundación Hipercolesterolemia Familiar. ¿Que es la hipercolesterolemia familiar? Disponible en: <https://www.cholesterol-familiar.org/hipercolesterolemia-familiar/que-es-la-hipercolesterolemia-familiar/>
6. Valenzuela BA, Morgado TN. Breve historia de la relación del colesterol y las enfermedades cardiovasculares. *Rev Chil Nutric.* 2006; 33(2): 130-4.
7. Sabatel Pérez F, Sánchez Prieto del Castillo J, Rodríguez Padial L. Una historia resumida. Impacto de los avances en el control lipídico. *Rev Esp Cardiol.* 2017; 17(A): 7-9.
8. Molina MT, Vázquez Cueto CM, Ruiz Gutiérrez V. Metabolismo del colesterol. Su regulación a nivel hepático e intestinal. *Grasas Aceites.* 1991; 42(4): 298-308.
9. Civeira F, Baila L, De Castro-Orás I, Matero Gallego R, Cenarro A. Novedades en el metabolismo lipídico. *Rev Nefrol.* 2013; 4(4): 9-17.
10. Meléndez Hevia E. 3-Transporte del colesterol. Instituto del Metabolismo Celular; 2011. Disponible en: <https://www.metabolismo.biz/web/3-transporte-del-cholesterol/>
11. Cortés VA, Vázquez T, Arteaga A, Nervi F. Regulación transcripcional del metabolismo celular del colesterol. *Rev Med Chil.* 2012; 140(8): 1053-9.
12. Cofán Pujol M. Mecanismos básicos. Absorción y excreción de colesterol y otros esteroides. *Clin Invest Arterioscl.* 2014; 26(1): 41-7.