

Colesterol asociado a lipoproteína de baja densidad (cLDL) y enfermedad cardiovascular aterosclerótica: ¿es necesaria más evidencia para atribuir su rol causal?

Low-density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: is More Evidence Necessary to Attribute its Causal Role?

PABLO CORRAL¹, MTSAC , AUGUSTO LAVALLE COBO², MTSAC, 

La aterosclerosis puede definirse como una enfermedad crónica y progresiva de las arterias elásticas, caracterizada por la acumulación y retención de colesterol contenido en lipoproteínas que poseen apoB, principalmente lipoproteínas de baja densidad, en el espacio subendotelial de dichas arterias. Este concepto parece algo tan sencillo que Jan Borén y Kevin Jon Williams eligieron “el triunfo de la simplicidad” como parte del título de una interesante revisión que describe lo antes mencionado. (1) En la misma línea, William Clifford Roberts, modificando una de las frases que llevó a Bill Clinton a la presidencia de los Estados Unidos a principio de la década del 90 del siglo pasado, titula un editorial “*Es el Colesterol, Estúpido*” en la que utiliza cuatro argumentos para explicar el rol causal del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en la aterosclerosis. (2) Borén propone en su revisión que no es una hipótesis, sino un hecho, que niveles elevados de colesterol transportado por lipoproteínas con apoB tienen un rol causal en la génesis de la aterosclerosis así como también, que el descenso de cLDL, reduce el riesgo de eventos cardiovasculares. En forma similar, Clifford Roberts, insinúa algo similar cuando encomilla la palabra “hipótesis” del colesterol en el desarrollo de aterosclerosis.

Esta mirada sobre la aterosclerosis no es universalmente aceptada, existen detractores de la misma, y ello ha motivado la publicación de nuevos estudios, que parecieran contribuir al “triunfo de la simplicidad” de Jan Borén.

Es en esta línea que un estudio publicado en JAMA, meses atrás, se suma al cuerpo de evidencia que desde hace años apoya el rol causal del cLDL en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica. Este interesante estudio analizó el impacto en un

grupo de personas con variantes en dos genes (APOB -apolipoproteína B- y PCSK9 -proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9-) relacionados con el metabolismo lipídico, más precisamente en referencia a los niveles de cLDL. (3)

Para dicho análisis se tomaron dos grandes bases de datos (National Heart, Lung, and Blood Institute -NHLBI- y UK Biobank), con un número total de individuos analizados de 209 537. (3)

El resultado del análisis encontró en el 0,4 % de los participantes (n = 801) una variante o mutación en los genes de APOB o PCSK9, asociada a disminución en el nivel de cLDL (47 mg/dL en promedio) en comparación con los individuos sin la variante genética. Los portadores de la variante genética tenían en promedio cLDL de 80 mg/dL, mientras que los no portadores presentaron un cLDL promedio de 128 mg/dL. Luego de una media de seguimiento de 21,5 años, la incidencia de eventos coronarios fue de 8,6 % de los portadores de la mutación y de 16 % de los no portadores, lo que corresponde a una reducción del riesgo ajustado de desarrollo de enfermedad cardíaca coronaria del 49 %. Interesantemente, este resultado se observó a pesar de un uso 8 veces mayor de estatinas y otros hipolipemiantes en el grupo no portador de las variantes. (3) (Figura)

Este hallazgo, va en consonancia con estudios previos de características y diseño similar, que analizaron el impacto de poseer una variante genética asociada a niveles más bajos de cLDL y el beneficio en términos de disminución en el riesgo de eventos cardiovasculares ateroscleróticos. (4-6)

Cuando nos referimos a consonancia de estudios y evidencia científica, observamos que una vez más la ciencia nos muestra el rol preponderante y central del cLDL en la génesis y progresión de la ECV ate-

REV ARGENT CARDIOL 2024;92:177-179. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i2.20747>

Dirección para correspondencia: Pablo Corral. Rawson 1006, Mar del Plata. Argentina. drpablocorral@gmail.com



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Instituto de Clínica Médica, Mar del Plata

² Servicio de Cardiología, Sanatorio Otamendi, CABA. Argentina

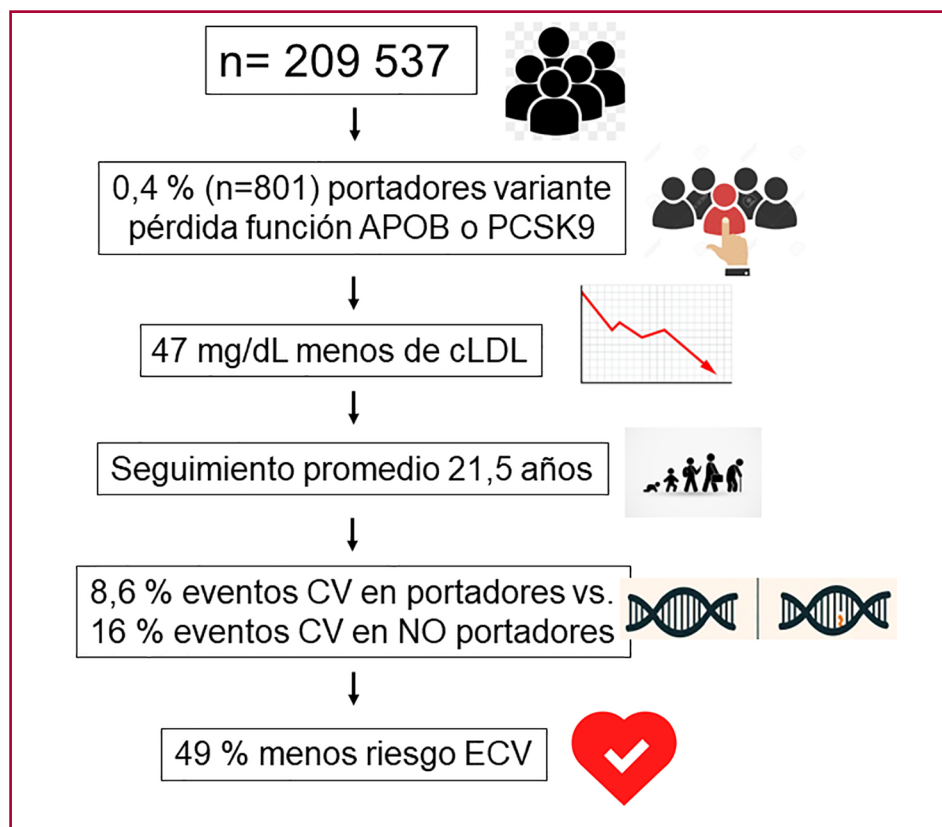


Fig. 1. Impacto pronóstico de una variante genética asociada a disminución de cLDL

CV: cardiovasculares; ECV: enfermedad cardiovascular

rosclerótica, que lamentablemente continúa siendo la causa número uno de morbilidad y mortalidad en Argentina y el mundo. (7)

Desde los primeros estudios netamente epidemiológicos, pasando por evidencia genética (estudios de randomización mendeliana y de trastornos genéticos del metabolismo lipídico) y finalmente la evidencia derivada de la intervención farmacológica, la ciencia nos ha demostrado concordancia, hasta ahora irrefutable, de esta asociación causal entre el cLDL y la ECV de origen aterosclerótico. Y es la carga aterogénica acumulada de cLDL a través de los años (mg/dL/años) lo que determina el riesgo de padecer aterosclerosis, difícilmente observada cuando es <a 5000 mg/dL/años. (8) Dentro de los estudios de intervención farmacológica encontramos, desde hace ya más de un lustro, reducción del riesgo de eventos cardiovasculares en estudios con drogas no estatínicas como ezetimibe, inhibidores PCSK9 y recientemente el ácido bempedoico. Este último estudio incluyó una población de pacientes de alto riesgo cardiovascular pero sin enfermedad cardiovascular establecida, con intolerancia parcial o total a las estatinas. Se observó beneficio en proporción similar al esperado para descensos equivalentes de niveles de cLDL con estatinas. (9-12) Esto vuelve a reforzar, que independientemente del efecto pleiotrópico que pueda tener cada grupo farmacológico, la vía final común y

responsable de la mayor parte del beneficio, se explica por la reducción de los niveles plasmáticos de cLDL y de ApoB

El beneficio entonces de ser agresivos en términos del comienzo de la terapia hipolipemiente (*cuanto antes, mejor*) y en términos de intensidad (*cuanto más bajo, mejor*) se ve evidenciado nuevamente en el estudio observacional que presentamos, con una metodología y diseño incuestionables, y con claras implicancias a la hora de valorar el potencial efecto beneficioso de disminuir los niveles de cLDL en nuestros pacientes. (3)

Lo anteriormente mencionado, se suma claramente a la recomendación básica y elemental de adoptar un estilo de vida saludable dentro del cual podemos incluir una alimentación adecuada, la realización sistemática de actividad física, evitar el tabaquismo y mantener un buen descanso, entre otras acciones. La sinergia de estas dos estrategias, claramente tiene el poder de modificar el curso natural de la ECV aterosclerótica y de esta manera combatir la causa número uno de morbilidad y mortalidad en nuestro país y el mundo. (13)

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la Web).

BIBLIOGRAFIA

1. Borén J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27:473-83. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000330>
2. Roberts WC. It's the cholesterol, stupid! *Am J Cardiol*. 2010;106:1364-6. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.09.022>
3. Dron JS, Patel AP, Zhang Y, Jurgens SJ, Maamari DJ, Wang M, et al. Association of Rare Protein-Truncating DNA Variants in APOB or PCSK9 With Low-density Lipoprotein Cholesterol Level and Risk of Coronary Heart Disease. *JAMA Cardiol*. 2023;8:258-67. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.5271>
4. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006;354:1264-72. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054013>
5. Peloso GM, Nomura A, Khera AV, Chaffin M, Won HH, Ardisino D, et al. Rare Protein-Truncating Variants in APOB, Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol, and Protection Against Coronary Heart Disease. *Circ Genom Precis Med*. 2019;12:e002376. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.118.002376>
6. Kent ST, Rosenson RS, Avery CL, Chen YI, Correa A, Cummings SR, et al. PCSK9 Loss-of-Function Variants, Low-Density Lipoprotein Cholesterol, and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke: Data From 9 Studies of Blacks and Whites. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10:e001632. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENET-ICS.116.001632>
7. 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;38:2459-72. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>
8. 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;76:1507-16. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.059>
9. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>
10. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>
11. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2097-2107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>
12. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al; CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med*. 2023;388:1353-64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>
13. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227-37. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>