

# Colesterol de LDL: los tiempos están cambiando

## *LDL cholesterol: 'the times they are a-changin'*

► M. John Chapman<sup>a\*</sup>, Philippe Giral<sup>b</sup>, Patrice Therond<sup>c</sup>

<sup>a</sup> División de Endocrinología y Metabolismo. Hospital Pitié-Salpêtrière. Universidad de la Sorbona e Instituto Nacional de Investigación en Salud y Medicina (INSERM). París, Francia.

<sup>b</sup> INSERM UMR1166 y Unidad de Prevención Cardiovascular, ICAN – Instituto de Cardiometabolismo y Nutrición, AP – HP, Hospital Universitario Pitié-Salpêtrière. París, Francia.

<sup>c</sup> Departamento de Bioquímica, AP - HP, Universidad París-Saclay, Le Kremlin Bicêtre y EA 7357, Universidad París-Saclay, Chatenay-Malabry, Francia.

\*Autor para correspondencia.

Este artículo ha sido traducido con el permiso de la AACC. La AACC no es responsable de la exactitud de la traducción. Las opiniones expresadas son las de los autores y no necesariamente de la AACC o de la Revista. Tomado de *Clin Chem* 2020 May; 66 (5): 644-51, con el permiso del editor. Derechos de autor original © Asociación Americana de Química Clínica, Inc, 2020. Al citar este artículo, por favor recurra a la fuente original de publicación en la revista *Clinical Chemistry*.

Traducción: Dr. Diego Lucero. Lipoprotein Metabolism Laboratory. Translational Vascular Medicine Branch. National Heart, Lung, Blood Institute. National Institutes of Health. Bethesda, Maryland, Estados Unidos.

### Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

Más que nunca, la concentración de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) circulante se ha convertido en un criterio clave tanto para la evaluación del riesgo cardiovascular en todo el mundo, como así también para su manejo clínico. Este “hecho consumado” refleja claramente el reconocimiento del rol causal de las partículas de LDL en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECA), y las sólidas evidencias que demuestran que la reducción eficaz y sostenida en el tiempo de las concentraciones de C-LDL determina un marcado descenso tanto del riesgo, como de los eventos cardiovasculares en sí mismos (1). Como consecuencia, las guías nacionales e internacionales actuales para la prevención de ECA se enfocan en los objetivos de C-LDL en función del nivel de riesgo global en pacientes en prevención secundaria (2).

Por tanto, C-LDL constituye un componente crítico del perfil lipídico plasmático en el laboratorio clínico, lo que requiere una metodología precisa, robusta y reproducible para su cuantificación. De hecho, las implicaciones directas de dicha cuantificación son múltiples, ya que no solo puede ser fundamental para llevar al médico a estratificar a un paciente en una categoría de riesgo específica, sino que también puede orientar la toma de decisiones con respecto a una estrategia de intervención terapéutica personalizada (2) (3).

Existe un debate actual sobre cuál es la metodología óptima para la cuantificación de C-LDL en una amplia gama de dislipidemias aterogénicas asociadas con un mayor riesgo de ECA prematura. En este aspecto, se remite al lector a la revisión reciente de Langlois *et al.* para una evaluación crítica de los enfoques potenciales, y también sobre sus fortalezas y debilidades respectivas (3).

Desde hace tiempo se sabe que la ecuación de Friedewald, que proporciona un cálculo indirecto de C-LDL basado en la medición de colesterol total (CT), triglicéridos (TG) y colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), llega al límite de su precisión a concentraciones de triglicéridos por encima de 150 mg/dL. De hecho, muchos laboratorios clínicos no aplican esta fórmula para el cálculo de C-LDL cuando las concentraciones de TG son superiores a 350 mg/dL. Además, la remodelación intravascular de LDL cuando las concentraciones de TG son superiores a 150 mg/dL conduce a la aparición de cambios metabólicos que favorecen la generación de un perfil de LDL dominado por partículas de LDL pequeñas y pobres en colesterol, lo que conduce a la subestimación de las mismas. Esto último es particu-

larmente importante para los sujetos con diabetes tipo 2 o síndrome metabólico que presentan hipertrigliceridemia moderada. De hecho, estas limitaciones de la ecuación de Friedewald pueden verse exacerbadas, debido a la tendencia actual de aprobación generalizada al uso de muestras de sangre sin ayuno para la determinación de lípidos.

En 2013, Martin *et al.* (4) propusieron una ecuación para la estimación de C-LDL que reemplazaba el factor TG sobre 5 en la ecuación de Friedewald por un factor derivado empíricamente (personalizado), seleccionado de tablas construidas en base a valores de colesterol no-HDL (C-no-HDL) y TG, calculados a partir de una gran cohorte de pacientes ( $n > 900\,000$ ). Esta estrategia proporcionó una estimación más precisa de la concentración de colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (C-VLDL) y, en última instancia, una estimación más precisa de C-LDL que la fórmula de Friedewald, particularmente a concentraciones bajas de C-LDL. No obstante, cuando las concentraciones de TG se encontraban en el rango entre 200 y 399 mg/dL, esta ecuación clasificaba erróneamente a una proporción sustancial (59%) de pacientes como si tuvieran C-LDL  $< 70$  mg/dL, (a pesar de que sus concentraciones de C-LDL verdaderas eran  $\geq 70$  mg/dL) (5). Del mismo modo, la ecuación de “Martin” no tuvo un buen desempeño cuando se aplicó sobre muestras hipertriglicéridémicas (5).

Es evidente que la estimación de C-VLDL es un determinante preponderante en la precisión de los métodos para el cálculo de C-LDL mencionados anteriormente. En efecto, cabe destacar que este componente representa la suma del contenido de colesterol de una mezcla altamente heterogénea de partículas de origen tanto intestinal como hepático, entre las que se encuentran quilomicrones, VLDL y sus remanentes, y cuyo contenido relativo de colesterol y TG en el centro de la partícula varía en función de múltiples factores metabólicos.

Es a la luz de tal variabilidad biológica, interindividual e intraindividual de la fracción denominada “colesterol de VLDL” que el informe reciente de Sampson y colaboradores merece nuestra plena consideración (5). Una gran proporción ( $> 20\%$ ) de la población adulta en los países del hemisferio occidental presenta concentraciones de triglicéridos sin ayuno en el límite o por encima del límite superior de la distribución normal (tomado como 150 mg/dL) (5). Por lo tanto, estos autores emplearon un conjunto de datos derivados de una población predominantemente hipertriglicéridémica que incluía los parámetros lipídicos claves característicos del método de referencia de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) para la determinación del C-LDL por  $\beta$ -cuantificación. Este último método se basa en la eliminación de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT) de densidad  $< 1,006$  g/mL del plasma o suero por ultracentrifugación, con la posterior determinación de C-HDL por precipitación con hepari-

na/ $Mn^{2+}$ . A continuación, se calcula el C-LDL como colesterol en el infranadante menos el colesterol en el sobrenadante (es decir, C-HDL, igualmente determinado por  $\beta$ -cuantificación). En primer lugar, la estimación de C-VLDL fue mejorada con una ecuación cuadrática bivariada, que ajustó considerablemente por los aumentos extremos de TG determinados típicamente por un mayor contenido de quilomicrones. Esta ecuación («Ecuación 1») proporcionó estimaciones más precisas de TG que las formulaciones de Friedewald o Martin *et al.* (4) cuando se compara con los valores obtenidos por  $\beta$ -cuantificación (5). Posteriormente, se derivó una segunda ecuación, “Ecuación 2”, que es sustancialmente similar a la fórmula de Friedewald. Sin embargo, es importante destacar que la introducción de una intersección en el origen de los ejes x e y, y el ajuste preciso de los coeficientes para cada término en esta ecuación arrojaron valores de C-LDL que se ajustaron mejor a los datos de  $\beta$ -cuantificación en comparación con los hallados con otras fórmulas (5). La “Ecuación 2” se validó aún más utilizando dos conjuntos de datos externos también derivados de  $\beta$ -cuantificación, uno de los cuales incluía dislipidemias frecuentes en la población general. Nuevamente, la “Ecuación 2” proporcionó valores de C-LDL mejores que los calculados a partir de las ecuaciones de Friedewald y “Martin” (5).

Se realizaron varias comparaciones adicionales de las tres ecuaciones, una de las cuales involucró la comparación con métodos directos de C-LDL; en este caso, la “Ecuación 2” proporcionó la frecuencia más baja de resultados negativos de C-LDL (0,01%) en comparación con el 0,63 y el 0,08% de las ecuaciones de Friedewald y “Martin”, respectivamente (5). Finalmente, se evaluó la tasa de clasificación errónea de pacientes en diferentes grupos de tratamiento prospectivo de C-LDL. Estos datos claves revelaron que la “Ecuación 2” arroja valores de C-LDL comparables a los de  $\beta$ -cuantificación en todo el rango de grupos de riesgo de C-LDL.

Sin duda, la fácil aplicabilidad de esta ecuación recientemente formulada en los laboratorios clínicos es un factor importante en su “factibilidad de uso”. De hecho, se basa, como la anterior ecuación de Friedewald, en el perfil de lípidos clásico, y no tiene limitaciones de propiedad intelectual<sup>1</sup>. Además, puede ser aplicada tanto en muestras normolipidémicas como dislipidémicas (5). En este contexto, es relevante que la ecuación de Martin *et al.* (4) requiere la selección de un factor óptimo para la relación TG/C-VLDL de una tabla basada en concentraciones de TG y C-no-HDL que contiene 180 celdas; este enfoque puede presentar desafíos para su implementación en laboratorios clínicos que utilizan

<sup>1</sup> Se puede acceder a una hoja de cálculo para el cálculo de C-LDL utilizando esta nueva ecuación, e igualmente para las ecuaciones de Friedewald y Martin, en: <https://doi.org/10.35092/yhjc.11903274>.

un *software* estándar. Es igualmente digno de mención el hecho de que la ecuación de “Martin” se basa en datos de concentraciones de colesterol de lipoproteínas obtenidos después de su separación mediante ultracentrifugación en gradiente de densidad vertical (VAP) en lugar de  $\beta$ -cuantificación. El procedimiento VAP tiende a subestimar las concentraciones de C-VLDL en muestras hipertriglicéridémicas debido a la adherencia de las LRT a las paredes de los tubos de ultracentrifugación vertical, lo que implica una pérdida parcial de lipoproteínas ricas en TG (4) (5).

Una contribución importante de la “Ecuación 2” puede derivarse de la precisión adicional que ofrece para la determinación de concentraciones bajas de C-LDL. Es importante destacar que a partir de investigaciones que involucran bajas concentraciones de C-LDL circulante, ya sean de origen genético, epidemiológico o farmacológico, se ha establecido que dichas concentraciones reducidas de LDL se asocian con menores tasas de riesgo de ECA (1). Además, la reducción de los eventos de ECA es típicamente proporcional a la reducción absoluta de C-LDL y al tiempo acumulado de exposición de la pared arterial a concentraciones más bajas de LDL (1). Tales hallazgos han dado lugar a recomendaciones para objetivos de C-LDL cada vez más bajos para pacientes en prevención secundaria. Un ejemplo es el objetivo de 55 mg/dL para pacientes de muy alto riesgo recomendado en las guías recientes del año 2019 de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis para el manejo de dislipidemias (2). Con el advenimiento de las terapias combinadas, como los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina kexina 9 (PCSK9) sobre una base de estatinas solas o combinadas con ezetimibe, se han logrado niveles de C-LDL muy bajos y, por lo tanto, son más frecuentemente observados tanto en los laboratorios de química clínica como en el consultorio médico. Estas estrategias terapéuticas innovadoras son especialmente relevantes para el riesgo cardiovascular residual frecuentemente asociado a la monoterapia con estatinas, como lo demuestran los pacientes con aterosclerosis coronaria incidente que no responden a las estatinas y cuya enfermedad progresa inexorablemente.

Al igual que con cualquier nuevo enfoque metodológico se presentan interrogantes: ¿tiene alguna limitación de primera mano? y esta fórmula ¿brinda mejores oportunidades para identificar datos adicionales clínicamente relevantes en el perfil lipídico clásico?

En primer lugar, es interesante comparar el valor obtenido para C-LDL utilizando la Ecuación 2 con el valor dado por  $CT - C-LDL - C-HDL$ , como en el siguiente ejemplo para un perfil hipertriglicéridémico:

C-HDL, 35; CT, 259; TG, 245; y C-no-HDL, 224 mg/dL.  
Ecuación 2: C-LDL, 177,3 y Ecuación 1: C-VLDL, 49,3 mg/dL

Curiosamente, en este grado moderado de hipertriglicéridemia, la ecuación de Friedewald arroja un valor de C-VLDL de 49 mg/dL.

Aplicando la ecuación clásica para calcular C-LDL:

$$C-LDL = CT - C-HDL - C-VLDL = 249 - 35 - 49,3 = 174,7 \text{ mg/dL}$$

La diferencia en los valores de C-LDL es pequeña (2,6 mg/dL) y representa el 1,5% en este ejemplo. No se esperaría que una diferencia tan pequeña causara una estratificación de riesgo errónea significativa y, además, podría ser interpretada como una validación adicional de la Ecuación 2. Sin embargo, el punto principal que se debe tener en cuenta en este contexto es que la Ecuación 2 permite el cálculo confiable de C-LDL, incluso a concentraciones de TG superiores a 350 mg/dL (1), a diferencia de las ecuaciones de Friedewald y Martin (1).

Otro punto de interés se refiere a la estimación del C-LDL cuando el perfil de LDL está dominado por partículas pequeñas y densas, que son pobres en colesterol y de mayor aterogenicidad, como en la dislipidemia aterogénica de la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico (1). Esta pregunta podría evaluarse inicialmente mediante un análisis comparativo de C-LDL utilizando la Ecuación 2 y la ecuación anterior, junto con el C-no-HDL y la apolipoproteína B, en dos cohortes, una que presenta dislipidemia diabética y la segunda un grupo control normolipidémico.

Un problema común asociado a los cálculos de valores de C-LDL es la inclusión del colesterol presente en la lipoproteína (a) [Lp(a)], una partícula de lipoproteína similar a LDL, la cual tiene un papel causal probado en la fisiopatología de ECA (1) (3). De hecho, este punto es considerablemente relevante en este momento en que las concentraciones bajas de C-LDL (<50 mg/dL) se han convertido en una realidad clínica con la introducción de estrategias combinadas de hipolipemiantes.

El único enfoque aquí es el análisis directo de la masa de Lp(a) plasmática. Debido a que el colesterol representa aproximadamente el 30% de la masa total de Lp(a), el contenido de colesterol de Lp(a) puede ser restado del colesterol LDL calculado. Tal cuantificación directa de Lp(a) promete ser oportuna, ya que los fármacos dirigidos a reducir específicamente las concentraciones de Lp(a) se encuentran ahora en fase 3 de desarrollo.

Finalmente, y como sugieren los autores, ¿podría la Ecuación 2 proporcionar una aproximación para una estimación más precisa del colesterol de lipoproteínas remanentes que la que se deriva de la ecuación:  $\text{colesterol de remanentes} = CT - C-LDL - C-HDL$ , estimando esta última el contenido de colesterol de LRT incluidos los remanentes? Por lo tanto, si el C-no-HDL se clasifica en colesterol en LDL *versus* el colesterol presente en LRT, entonces

la determinación de la relación de TG (total)/colesterol en esta última fracción podría funcionar como un orientador de su carga de colesterol, en cuyo caso los médicos podrían potencialmente acceder a un parámetro que puede ser un fuerte predictor de enfermedad cardiovascular (1) (3) (5). De hecho, el desarrollo continuo de varias estrategias terapéuticas innovadoras para reducir las LRT y los remanentes, incluidos los inhibidores de apolipoproteína CIII y proteína similar a angiopoyetina 3 y los ácidos grasos omega 3, hace que este enfoque sea de gran relevancia para el tratamiento personalizado de las dislipidemias aterogénicas.

## Conclusión

Es importante destacar que la “Ecuación 2” propuesta por Sampson *et al.* para el cálculo de C-LDL tiene dos fortalezas principales: primero, permite una estimación precisa de C-LDL en el rango de concentraciones de TG de hasta casi 800 mg/dL, y segundo, proporciona una estimación confiable de C-LDL a concentraciones muy por debajo de 50 mg/dL (5). Entonces, sorprendentemente, el perfil lipídico estándar de laboratorio mantiene su relevancia tanto para el diagnóstico como para el manejo de las dislipidemias aterogénicas. Además, el desarrollo de la “Ecuación 2” ha puesto de manifiesto el potencial de este perfil simple para integrar los conocimientos emergentes en aterobiología y, por lo tanto, traducirlos en estimación del riesgo cardiovascular.

## Contribuciones de los autores

Todos los autores confirmaron que han contribuido al contenido intelectual de este artículo y han cumplido con los siguientes cuatro requisitos: (a) contribuciones significativas a la concepción y diseño, adquisición de datos o análisis e interpretación de datos; (b) redactar o revisar el contenido intelectual del artículo; (c) aprobación final del artículo publicado; y (d) acuerdo para ser responsable de todos los aspectos del artículo, asegurando así que las cuestiones relacionadas con la exactitud o integridad de cualquier parte del artículo se investiguen y resuelvan de manera adecuada.

## Declaraciones de los autores o posibles conflictos de intereses

Tras la presentación del manuscrito, todos los autores completaron el formulario de declaraciones del autor. Declaraciones y/o posibles conflictos de interés:

**Empleo o liderazgo:** Ninguno declarado.

**Rol consultor o asesor:** M. J. Chapman, Amarin, AstraZeneca, Alexion, Amgen, Kowa, Daiichi-Sankyo, Merck, Pfizer, Regeneron, Sanofi, Servier.

**Propiedad de acciones:** Ninguna declarada.

**Honorarios:** M. J. Chapman, Alexion, Amarin, AstraZeneca, Amgen, Kowa, CSL, Daiichi-Sankyo, Kowa, Merck, Pfizer, Regeneron, Sanofi, Servier.

**Financiamiento de la investigación:** Instituto Nacional de Investigación en Salud y Medicina (INSERM); ARLA, Asociación para la Investigación de Lipoproteínas y Aterogénesis; NSFA, Nueva Sociedad Francesa de Aterosclerosis. M. J. Chapman, becas de investigación de CSL, Kowa, MSD, Pfizer y Randox.

**Testimonio de expertos:** Ninguno declarado.

**Patentes:** Ninguna declarada.

## Correspondencia

Dr. M. JOHN CHAPMAN

French Atherosclerosis Society (NSFA), 13, Avenue des Arts, 94100 SAINT MAUR DES FOSSÉES, France.

Correo electrónico: john.chapman@upmc.fr

## Referencias bibliográficas

1. Boren J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, *et al.* Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2020; doi: 10.1093/eurheartj/ehz962 [Epub ahead of print]
2. Virani SS, Smith SC Jr, Stone NJ, Grundy SM. Secondary prevention for atherosclerotic cardiovascular disease: comparing recent US and European Guidelines on Dyslipidemia. *Circulation* 2020; 141: 1121–3.
3. Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C, Mora S, Remaley AT, Ros E, *et al.* Quantifying atherogenic lipoproteins: current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL cholesterol. A consensus statement from EAS and EFLM. *Clin Chem* 2018; 64: 1006–33.
4. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Toth PP, Kwiterovich PO, Blumenthal RS, *et al.* Comparison of a novel method vs. the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA* 2013; 310: 2061–8.
5. Sampson M, Ling C, Sun Q, Harb R, Ashmaig M, Warnick R, *et al.* A new equation for calculation of low-density lipoprotein cholesterol in patients with normolipidemia and/or hypertriglyceridemia. *JAMA Cardiol* 2020; 5: 540–8.