

La hipótesis del LDL cero. Hacia concentraciones de LDL extremadamente bajas



The Zero-LDL Hypothesis. Towards Extremely Low LDL Concentrations

Sr. Editor:

Los datos clínicos recientes indican que las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) muy bajas se asocian con una incidencia aún menor de enfermedades relacionadas con la aterosclerosis. Los metanálisis de la *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* han puesto de manifiesto una correlación lineal continua entre la reducción de las LDL y el efecto cardiovascular beneficioso¹. El ensayo IMPROVE-IT² aportó evidencia científica que indica un beneficio incremental con la reducción de las concentraciones de cLDL hasta 1,3 mmol/l (50 mg/dl). Los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 se han adoptado rápidamente en este campo y proporcionan a los médicos nuevos escenarios clínicos. Se observa a pacientes con cLDL < 0,4 mmol/l (15 mg/dl) ocasionalmente, mientras que las concentraciones < 1,3 mmol/l (50 mg/dl) son frecuentes. Las concentraciones de cLDL < 0,4 mmol/l (15 mg/dl) no son motivo de preocupación en los análisis de seguridad; en cambio, tales concentraciones se asocian con un beneficio cardiovascular aún mayor. Los datos del recientemente publicado ensayo GLAGOV confirman un beneficio en la placa de aterosclerosis con la reducción de las concentraciones de LDL hasta un valor próximo a 0,52 mmol/l (20 mg/dl)³.

¿Podemos vivir con estas concentraciones de C-LDL extremadamente bajas? En otras palabras, ¿cuál es la función fisiológica de las LDL?

Las LDL son la etapa final de la cascada metabólica de las lipoproteínas y se considera que son el vehículo mediante el cual se proporciona colesterol a los tejidos periféricos a través de los receptores de LDL (R-LDL). Sin embargo, hay algunas cuestiones que es preciso tener en cuenta. En primer lugar, todas las células de los mamíferos tienen la capacidad de sintetizar su propio colesterol. Además, en las glándulas suprarrenales, donde el colesterol es necesario para la síntesis hormonal, las células capturan el colesterol externo procedente de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), en vez del de las LDL, a través del receptor *scavenger* (barrendero) B1. Tiene interés señalar que el principal órgano que recibe partículas de LDL es el hígado. Aproximadamente 3 de cada 4 partículas de LDL terminan su vida metabólica en el hígado. Junto con las HDL, el sistema LDL/R-LDL hepático es la principal vía de excreción del colesterol con la bilis hacia las heces, que es casi el único mecanismo existente para la eliminación de colesterol. Cuando la vía LDL/R-LDL no es lo bastante eficiente, las LDL se acumulan e infiltran la pared arterial, lo que induce la formación de placas de ateroma. Los pacientes con hipercolesterolemia familiar, que se caracterizan por un número anormalmente bajo de R-LDL, ilustran este proceso.

Las bajas concentraciones de cLDL en plasma debidas a un aumento del catabolismo son el resultado de una vía LDL/R-LDL de gran eficiencia. Por primera vez en la historia, nos enfrentamos a las consecuencias de tratamientos de gran eficiencia, que aumentan la actividad de esta vía y causan unas concentraciones de cLDL extremadamente bajas.

¿Necesitamos para algo el cLDL? Esta es una pregunta provocadora.

No se debe compararse las bajas concentraciones de LDL debidas a un aumento del catabolismo con las causadas por una baja producción, como ocurre en la hipobetalipoproteinemia y la abetalipoproteinemia, enfermedades caracterizadas por síntomas graves causados por el déficit de apolipoproteína B.

¿Qué otras funciones podrían verse alteradas por las concentraciones de cLDL bajas? Los estudios de proteómica de las LDL indican que, a diferencia de lo que ocurre con las HDL, esta partícula es portadora (casi exclusivamente) de proteínas ligadas a su propio metabolismo (apolipoproteína B100 [85%] y otras apolipoproteínas)⁴. Algunas vitaminas, como la E, se asocian con el sistema de las lipoproteínas. La LDL-vitamina E tiene 2 funciones: acceder a los tejidos periféricos a través del sistema LDL/R-LDL y proteger la propia partícula de LDL contra la oxidación. Un aumento de la actividad del R-LDL causa un aporte de vitamina E más eficiente. Por otra parte, los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 no modifican el cociente vitamina E:cLDL, con lo que mantiene su función antioxidante.

Las LDL transportan sustancias tóxicas, como la endotoxina lipopolisacárida, en especial en situaciones como la septicemia. Con el aumento de la actividad de R-LDL, la depuración del lipopolisacárido unido a las LDL en plasma se acelera, lo que se ha asociado con un mejor pronóstico⁵.

Por lo que respecta al aporte periférico mediado por las LDL, se debe tener en cuenta lo aprendido en los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota. La hipercolesterolemia familiar homocigota es una situación de función nula de LDL/R-LDL; sin embargo, no se han descrito efectos clínicos debidos a un deterioro del aporte periférico mediado por las LDL. Tampoco se han descrito alteraciones metabólicas o inmunitarias, durante el desarrollo fetal ni en los pacientes que llegan a una edad avanzada⁶, y los embarazos han sido normales. Esto indica un efecto desdeñable del sistema LDL/R-LDL en el transporte molecular a los tejidos periféricos.

Nuestra recomendación no es que se deba llegar a una concentración de LDL de cero, sino que los que se plantea es que no se debe considerar nocivas las concentraciones plasmáticas de LDL extremadamente bajas por un aumento de la actividad del R-LDL. No se trata de una declaración de ciencia ficción, ya que con frecuencia se observan concentraciones de LDL < 0,4 mmol/l (15 mg/dl), con las que no se han descrito efectos adversos, sino solo beneficios.

En resumen, al aumentar la actividad de R-LDL, el sistema LDL/R-LDL mejora; por consiguiente, las concentraciones de cLDL muy bajas deben considerarse un indicador de una eficiencia óptima del sistema LDL/R-LDL. Aunque las concentraciones de cLDL extremadamente bajas secundarias a un aumento de la actividad del R-LDL no deben ser motivo de preocupación, se requiere precaución extrema antes de extrapolar estos datos a la población general mientras no se disponga de datos de seguridad más amplios.

CONFLICTO DE INTERESES

Conferencias y pagos por asesoramiento de Amgen, Sanofi y MSD.

Luis Masana

Unidad de Medicina Vascul y Metabolismo, Hospital Universitario Sant Joan, Universitat Rovira i Virgili, Instituto de Investigación Sanitaria Pere Virgili (IISPV), Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Reus, Tarragona, España

Correo electrónico: luis.masana@urv.cat

On-line el 17 de julio de 2017

BIBLIOGRAFÍA

- Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: Meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385:1397-1405.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Protocol - Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-2397372.
- Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316:2373-2384.
- Godzien J, Ciborowski M, Armitage EG, et al. A single in-vial dual extraction strategy for the simultaneous lipidomics and proteomics analysis of HDL and LDL fractions. *J Proteome Res*. 2016;15:1762-1775.
- Walley KR. Role of lipoproteins and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in endotoxin clearance in sepsis. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22:464-469.
- Sánchez-Hernández RM, Civeira F, Stef M, et al. Homozygous Familial Hypercholesterolemia in Spain: Prevalence and Phenotype-Genotype Relationship. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9:504-510.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2017.03.031>
0300-8932/

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Endocarditis infecciosa por *Leuconostoc species*Infective Endocarditis Due to *Leuconostoc Species*

Sr. Editor:

Se presenta el caso de endocarditis infecciosa debida a *Leuconostoc spp.* y *Staphylococcus hominis* en un paciente sin enfermedad subyacente y que refería síntomas gastrointestinales. En una revisión sistemática de la literatura, solo se identificaron otros 2 casos de endocarditis infecciosa debida a *Leuconostoc spp.*^{1,2}, ninguno de los cuales se produjo en combinación con estafilococos coagulasa-negativos, que son muy frecuentes en otras situaciones clínicas³. Las características principales de los 3 episodios se resumen en la tabla.

El paciente era un varón de 80 años, con el antecedente de cirugía por cáncer de colon en 2001. Ingresó por dolor abdominal no especificado, náuseas, vómitos, síndrome constitucional y fiebre episódica (39 °C) durante los últimos 2 meses, a pesar del tratamiento

antiácido y de las exploraciones de endoscopia gástrica y colorrectal negativas. La hematología mostró leucocitosis (12.300 cél./l), neutrofilia (82%) y proteína C reactiva de 169 mg/l. Inicialmente se sospechó una colecistitis aguda, pero aparte de la litiasis en una vesícula biliar agrandada, no había signos de inflamación, por lo que los cirujanos generales descartaron este diagnóstico. Se realizaron hemocultivos y se inició un tratamiento antibiótico. Sin embargo, la presencia de un soplo aórtico sistólico y diastólico obligó a realizar un examen ecocardiográfico, que se llevó a cabo 72 h después del ingreso. Se observó una vegetación (17 × 14 mm) en la válvula aórtica nativa, con insuficiencia valvular grave y un pseudoaneurisma (19 × 15 mm) en la valva anterior de la válvula mitral (figura). En los 2 hemocultivos realizados, crecieron *Leuconostoc spp.* y *Staphylococcus hominis*. Se ajustó el tratamiento antibiótico al antibiograma, utilizando amoxicilina-ácido clavulánico y gentamicina. No había signos de insuficiencia cardíaca ni de infección persistente, pero en la tomografía computarizada cerebral, realizada a causa de unos síntomas de confusión, se observaron embolias frontales. Se realizó de manera electiva un doble reemplazo valvular con prótesis biológicas, y el

Tabla

Características principales de los pacientes con endocarditis infecciosa por *Leuconostoc spp*

	Episodio 1 ¹	Episodio 2 ²	Episodio 3
Edad (años)	72	55	80
Sexo	Mujer	Varón	Varón
Comorbilidades	Válvulas protésicas aórtica y mitral EI de válvula protésica mitral debida a <i>Streptococcus sanguis</i>	Ninguna significativa	Antecedentes de cáncer de colon
Factores de riesgo	Endoscopia oral Colonoscopia	No	No
Fiebre	Sí	No	Sí
Insuficiencia cardíaca	No	No	No
Shock séptico	No	No	No
Síntomas abdominales	No	No	Sí
Émbolos sépticos	No	Sistema nervioso central	Sistema nervioso central
Tratamiento antibiótico empírico	Desconocido	Ceftriaxona Vancomicina	Levofloxacino
Hemocultivos	Positivo	Positivo	Positivo
Microorganismo	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	<i>Leuconostoc sp.</i>	<i>Leuconostoc sp.</i> <i>Staphylococcus hominis</i>
Sensibilidad a vancomicina	Resistente	Sensible	Resistente
Ecocardiografía			
Vegetaciones (mm)	11	> 10	17 × 14
Complicación perianular	No	No	Seudoaneurisma mitral
Ubicación	Válvula protésica mitral	Válvula aórtica nativa	Válvulas aórtica y mitral nativas
Insuficiencia valvular	No	No se especifica	Grave
Tratamiento	Penicilina G, 6 semanas Gentamicina, 10 días	Penicilina G, 6 semanas Gentamicina, 2 semanas	Amoxicilina-ácido clavulánico, 4 semanas Gentamicina, 2 semanas
Cirugía	No	Electiva	Electiva
Mortalidad hospitalaria	No	No	No
Seguimiento a largo plazo	Fallecido (posible reinfección) (3 meses)	Asintomático (6 semanas)	Asintomático (6 meses)

EI: endocarditis infecciosa.