

Utilidad de la medición de la apolipoproteína B en la práctica clínica

J.A. Díaz^a, M. Castro^b y A. Liem^c

^aServicio de Medicina Interna. Hospital da Barbanza. Riveira. A Coruña. España.

^bServicios de Medicina Interna y Endocrinología. University Medical Centre. Utrecht. Países Bajos.

^cServicio de Cardiología. Oosterscheldeziekenhuizen. Goes. Países Bajos.

La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial influenciada por factores genéticos y ambientales. Además de los lípidos plasmáticos convencionales y las lipoproteínas, la medición de la apolipoproteína B (apo B) plasmática se está promulgando para el diagnóstico del riesgo cardiovascular. Es la proteína estructural de las lipoproteínas aterogénicas, y su concentración es un reflejo del número de las partículas aterogénicas sanguíneas presentes. Algunos pacientes mantienen cifras altas de Apo B a pesar de tener cifras relativamente normales de lípidos plasmáticos en ayunas. Esto se ha asociado con un alto riesgo de complicaciones cardiovasculares, en especial en pacientes con síndrome metabólico, frecuentemente observado en sujetos con aterosclerosis prematura. Evidencias recientes de ensayos clínicos apuntan a que la apo B puede ser mejor diana terapéutica que otros parámetros lipídicos convencionales. Para su uso generalizado es necesaria la estandarización de su medición y definir valores normales y de objetivo terapéutico.

Palabras clave:

Aterosclerosis. Lipoproteína. Triglicéridos.

USEFULNESS OF APOLIPOPROTEIN B MEASUREMENT IN CLINICAL PRACTICE

Atherosclerosis is a multifactorial disease influenced by genetic and environmental factors. Besides conventional plasma lipids and lipoproteins, plasma apolipoprotein B (apo B) measurement is being proclaimed for the diagnosis of cardiovascular risk. Apo B is the structural protein of atherogenic lipoproteins and, thus, its concentration reflects the number of blood atherogenic particles present. Some patients maintain high apo B levels despite having relatively normal fasting plasma lipid levels. This has been associated with a high risk of cardiovascular complications, particularly in patients with metabolic syndrome, frequently observed in subjects with premature atherosclerosis. Recent evidence from clinical trial points to apo B as a better therapeutic target than other conventional lipid parameters. However, for its use, standardisation of its measurement, definition of normal values and therapeutic aim are required.

Key words:

Atherosclerosis. Lipoprotein. Triglycerides.

Adaptado de un artículo de los autores publicado en *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*.

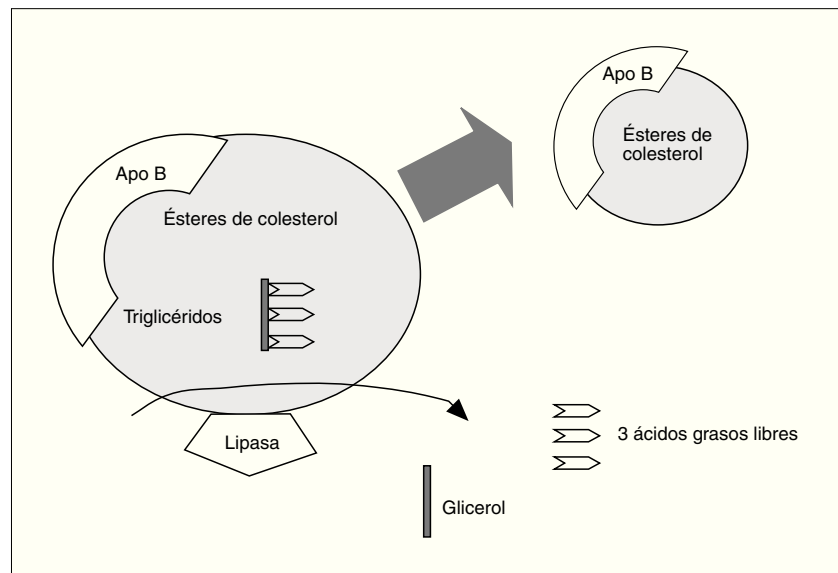
Correspondencia: Dr. J.A. Díaz Peromingo.
Servicio de Medicina Interna. Hospital da Barbanza.
15993 Riveira. A Coruña. España.
Correo electrónico: jadiazperomingo@mundo-r.com

Recibido el 30 de junio de 2004 y aceptado el 17 de septiembre de 2004.

Introducción

La aterosclerosis es una alteración multifactorial en la que se han identificado un gran número de factores de riesgo tanto genéticos como ambientales¹. Los factores de riesgo modificables clásicos (p. ej., la diabetes, el hábito tabáquico, la obesidad, la hipertensión y la hipercolesterolemia) son responsables de la mayoría de los casos¹. Las concentraciones plasmáticas de las partículas transportado-

Figura 1: Representación esquemática de la conversión de partículas ricas en triglicéridos (TG) en remanentes aterogénicos tras ser liberados los triglicéridos de su interior. El colesterol y los TG son transportados por lipoproteínas. La membrana externa de estas lipoproteínas está compuesta fundamentalmente por fosfolípidos, lo que las convierte en partículas hidrofílicas. Las proteínas incluidas en la membrana se denominan apolipoproteínas. Estas proteínas desempeñan un papel esencial en el metabolismo de las partículas lipoproteínicas. En el caso de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y sus remanentes, como las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y las lipoproteínas de baja densidad (LDL), la apolipoproteína asociada se denomina apo B100, y las apolipoproteínas asociadas a los quilomicrones y sus remanentes, apo B48. En el proceso metabólico, los TG son liberados de partículas ricas en lípidos como las VLDL y los quilomicrones por la acción de distintos tipos de lipasas y esas partículas son simultáneamente enriquecidas en ésteres de colesterol haciéndolas más pequeñas y pesadas. En el caso de las VLDL, estas partículas remanentes se denominan posteriormente IDL y LDL. Los quilomicrones que contienen ahora menor cantidad de lípidos se denominan simplemente partículas remanentes de los quilomicrones.



ras de colesterol y triglicéridos (TG) en plasma (lipoproteínas) son poderosos determinantes del riesgo vascular, especialmente aquellas que transportan la mayor cantidad de colesterol, las lipoproteínas de baja densidad (LDL)². Este sistema de transporte lipídico mediado por lipoproteínas es necesario, ya que el colesterol y los TG son moléculas hidrofóbicas que serán transportadas en un ambiente acuoso. El contenido de las partículas lipoproteínicas es necesario para la construcción de las membranas celulares o la síntesis hormonal (colesterol), así como para la producción de energía (los ácidos grasos son liberados desde los TG mediante hidrólisis enzimática). Estas lipoproteínas están compuestas por una membrana fosfolipídica y proteínas (apolipoproteínas) que tienen diferentes funciones en el metabolismo lipoproteínico. Todas las lipoproteínas aterogénicas contienen una apo B no intercambiable como proteína estructural. Esto contrasta con las partículas de lipoproteínas de alta densidad (HDL), antiaterogénicas, que contienen otra proteína, llamada apo A-I en su membrana que puede transferirse a otras lipoproteínas. La molécula de apo B está intrínsecamente asociada tanto con las partículas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) como con sus remanentes, las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y las LDL, al igual que con los quilomicrones y sus

remanentes. Debido a que todas estas partículas contienen una molécula de apo B, la concentración plasmática total de apo B refleja el número total de partículas aterogénicas presentes en la sangre. Al contrario, la apo A-I está principalmente asociada a las partículas HDL donde varias moléculas de apoA-I están presentes en cada partícula HDL y, por tanto, la apo A-I es un reflejo del número de partículas plasmáticas de HDL.

Las partículas remanentes proceden de la acción de diferentes lipasas que extraen los TG de las partículas VLDL y de los quilomicrones. Así, las partículas que quedan tras la desaparición de estos TG se denominan remanentes (fig. 1). La apo B que forma parte de las VLDL (y, por tanto, también de las IDL y las LDL) es la apo B100. Esta apolipoproteína se secreta sólo en el hígado de los humanos en contraste con los animales que también secretan apo B100 en el intestino. El intestino humano sólo secreta apo B48, que es producto del mismo gen que la apo B100 procedente del hígado. El ARNm del gen de la apo B100 es modificado posttranscripcionalmente en el intestino humano por un complejo enzimático, lo que lleva a la aparición de un prematuro codón de finalización en la posición 48 de la proteína (esto explica la nomenclatura). En el laboratorio, la apo B (al igual que la apo A-I) se mide en plasma o suero mediante nefelome-

Tabla 1. Características del fenotipo LDL pequeñas y densas (patrón LDL B)

Patrón LDL A	Patrón LDL B
Partículas grandes y flotantes Riesgo normal de aterosclerosis coronaria Colesterol plasmático normal Triglicéridos en ayunas y posprandiales normales cHDL normal IDL normal Sensibilidad a la insulina normal apo B plasmática normal	Partículas pequeñas y densas Riesgo elevado de aterosclerosis coronaria ³⁻⁵ Colesterol plasmático normal Triglicéridos en ayunas y posprandiales elevados cHDL con frecuencia bajo IDL elevadas Resistencia a la insulina apo B plasmática elevada

LDL: lipoproteínas de baja densidad; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; IDL: lipoproteínas de densidad intermedia.

tría. Este es un método de determinación en el que el antígeno (apo B), junto con anticuerpos específicos presentes en la solución, forman complejos antígeno-anticuerpo, cuyo resultado son unos precipitados insolubles que producen turbidez en la muestra, que se cuantifica. La concentración total de apo B (apo B48 más apo B100) se calcula por comparación con la turbidez de muestras estándar con concentración conocida de apo B. La concentración total de apo B viene sobre todo definida por la apo B100, ya que está presente en concentraciones mucho mayores que la apo B48. La relación apo B48:B100 en el plasma es de alrededor de 1:1.000³. Esta relación es igual en sujetos normo o hiperlipémicos⁴.

Cada partícula de LDL contiene una cantidad de apo B. Para cantidades similares de colesterol ligado a LDL (cLDL), combinadas con diferentes concentraciones de apo B, el tamaño de la partícula será distinto. En caso de tener una cantidad fija de cLDL con altas concentraciones de apo B (> 1,2 g/l), la partícula será pequeña y su contenido, denso. Estas partículas se denominan partículas de cLDL pequeñas y densas (tabla 1). Si, por el contrario, tenemos bajas concentraciones de apo B

con la misma cantidad de cLDL, las partículas serán grandes y flotantes. Se ha demostrado que las partículas pequeñas y densas son más aterogénicas ya que pueden penetrar el endotelio vascular más fácilmente, se adhieren mejor a los proteoglicanos de la pared arterial y son más fáciles de modificar por oxidación⁵. Las partículas de cLDL pequeñas y densas se encuentran con frecuencia en pacientes con el llamado síndrome metabólico o síndrome de resistencia a la insulina (tabla 2). La prevalencia de este síndrome en pacientes con aterosclerosis acelerada es del 10-20%⁶. También se evidencia en un alto número de pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovasculares^{6,7}, pero también en la población general (hasta el 20% de la población general)⁸. Teniendo esto en cuenta, desde un punto de vista patofisiológico, la apo B podría ser más útil como indicador de la aterogenicidad plasmática en un paciente individual que el cLDL aislado.

Otra ventaja de la apo B es que no necesita ser determinada en ayunas, a diferencia del cLDL⁴. Además, el cLDL tiene la desventaja de que habitualmente se calcula indirectamente con la fórmula de Friedewald. En esta fórmula, cLDL = colesterol total - cHDL - (TG en ayunas/2,2). Cada una de estas 3 determinaciones tiene un margen de error en la ecuación. Estos errores pueden sobredimensionarse unos a otros o, en el peor de los casos, acumularse. El coeficiente de variación de la apo B es bajo (alrededor del 5%).

El coeficiente de variación diario de la concentración plasmática de apo B es del 11-13% tanto en voluntarios sanos como en pacientes con altas concentraciones de apo B, mientras que el coeficiente de variación del cLDL es del 20% en ambos grupos (incluso cuando el cLDL se mide directamente por técnicas de ultracentrifugado)⁹. No sólo existe controversia sobre el uso de la fórmula de Friedewald cuando el valor de los TG es mayor de 4,5 mmol/l (398,58 mg/dl) sino que dicha fórmula también es

Tabla 2. Diagnóstico clínico del síndrome metabólico según las guías del NCEP. El síndrome metabólico se diagnostica cuando 3 o más características están presentes

Factor de riesgo	
Obesidad abdominal (perímetro de la cintura)	V > 102 cm M > 88 cm
Triglicéridos (ayunas)	> 1,7 mM
cHDL (ayunas)	V < 1,04 mM M < 1,30 mM
Presión arterial	≥ 130/≥ 85 mmHg
Glucosa (ayunas)	Plasma ≥ 6,1 mM Capilar ≥ 5,6 mM

cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; V: varones; M: mujeres.

inadecuada cuando la concentración de cLDL es menor de 3 mmol/l (116 mg/dl)¹⁰.

Uso de la apo B como indicador de riesgo

Patofisiológicamente, la apo B proporciona mayor información sobre el potencial aterogénico del plasma que el cLDL, como apoyan varios estudios epidemiológicos¹¹⁻¹³.

Nos referiremos al estudio Amoris, el mayor estudio observacional realizado en 175.553 participantes, con un período de seguimiento de 5 años¹¹. La concentración plasmática de apo B y la relación apo B/A-I fueron las variables predictoras más importantes de presentar un infarto de miocardio fatal. Más aún, la apo B se mostró como un factor predictivo mejor que el cLDL. Resultados similares se han encontrado en otro estudio previo, también observacional, realizado con 21.520 varones¹². Si bien, tras el análisis univariado, la apo B se mostró como el mejor predictor, los autores sugieren que la apo B no es útil como herramienta de cribado. Esto se puede explicar porque cuando se hizo este estudio, la apo B no era aún una determinación rutinaria y, además, los métodos cuantitativos de medición aún no se habían estandarizado. Sin embargo, dicha estandarización se ha llevado a cabo recientemente¹³. En conclusión, se podría decir que la apo B y equivalentemente la relación apo B/A-I son predictores más potentes que los parámetros lipídicos convencionales usados en la actualidad. Más aún, la apo B puede ser de utilidad también en casos de hipertrigliceridemia. Por ejemplo, la hipertrigliceridemia familiar (HTGF) no está asociada a un riesgo cardiovascular aumentado y las concentraciones de apo B no se encuentran elevadas. Esto contrasta con otra entidad que es altamente aterogénica, la hiperlipemia familiar combinada (HFC), que se caracteriza por elevadas concentraciones de TG plasmáticos en ayunas pero también por elevados valores de apo B (> 1,2 g/l)^{14,15}. Así, desde un punto de vista pragmático, podría decirse que en un paciente con una concentración de apo B, por encima de 1,2 g/l existe un gran riesgo de aterosclerosis acelerada. El Quebec Cardiovascular Study ha aportado importantes evidencias que sustentan la posibilidad de utilizar este valor como punto de corte para la apo B^{13,14}.

En el campo de la prevención primaria, se pueden esgrimir varios argumentos para incluir la apo B como factor de riesgo con mayor poder discriminatorio que el cLDL, como se desprende de un reciente metaanálisis¹³. En prevención secundaria, la

apo B como factor de riesgo no es clínicamente relevante ya que en la actualidad los tratamientos que reducen la concentración de colesterol comienzan a actuar independientemente de los valores de colesterol¹⁶. Sin embargo, esto todavía tiene cierta importancia en la comprensión del proceso patogénico de la aterosclerosis. Con un valor relativamente normal de cLDL, asociado a un valor elevado de apo B se podría entender, de lo anteriormente expuesto, que nos encontramos con un caso de partículas LDL pequeñas y densas y, por tanto, podríamos pensar que, dentro de las posibles causas podría estar, por ejemplo, el síndrome de resistencia a la insulina.

Valor de la apo B como objetivo terapéutico

Tanto en prevención primaria como secundaria, la apo B puede ser un potente objetivo terapéutico. Esto se ha deducido de varios estudios de intervención con estatinas. Las estatinas no sólo disminuyen el cLDL sino que también lo hacen con la concentración de apo B, ya que ésta forma parte de la molécula de LDL. Además, la conocida regulación al alza de los receptores hepáticos de LDL y la secreción hepática de apo B (p. ej., la secreción de VLDL) son disminuidas por las estatinas. Esto explica en parte la disminución en la concentración de TG que producen las estatinas. En un análisis parcial del estudio de prevención primaria AFCAPS/TextCAPS con lovastatina, el valor de tratamiento de la apo B fue un factor predictor más preciso que el cLDL para la producción de un primer episodio coronario¹⁷. En el estudio LIPID de prevención secundaria con pravastatina, la apo B mostró ser el mejor parámetro lipídico asociado a la reducción del riesgo cardiovascular seguida del cLDL¹⁸. En otro estudio observacional, las concentraciones de colesterol total y cLDL no tuvieron ningún factor predictivo si las concentraciones totales de colesterol se reducían un 30% o más con estatinas. Tras el análisis multivariado, la apo B y A-I, sin embargo, se mantuvieron como potentes predictores de infarto de miocardio y mortalidad¹⁹. Estos datos sugieren que la apo B podría usarse de forma más generalizada en la práctica clínica para desarrollar objetivos terapéuticos más ajustados. La Canadian Cardiovascular Society ha puesto las bases al sugerir un valor objetivo terapéutico menor de 0,90 g/l¹³. Sin embargo, son necesarias nuevas investigaciones para testar el valor del tratamiento enfocado a disminuir la apo B en la práctica clínica.

Futuras direcciones

Como ya se ha dicho, existe un considerable solapamiento entre la presencia de cifras elevadas de apo B y el síndrome metabólico que ha sido definido por la presencia de al menos 3 de las siguientes características: obesidad abdominal, TG elevados, valores reducidos de cHDL, presión arterial alta y glucemia basal elevada (tabla 1). El mismo nivel de asociación se observa entre la proteína C reactiva (PCR) y el síndrome de resistencia a la insulina, ya que un valor elevado de PCR se asocia con todas las características antes mencionadas. Como se ha demostrado recientemente, en mujeres aparentemente sanas, los valores medios de PCR aumentan conforme se van sumando características del síndrome de resistencia a la insulina²⁰. Más aún, a cualquier grado de gravedad del síndrome de resistencia a la insulina, los valores de PCR añaden información pronóstica sobre el riesgo cardiovascular asociado. Para la apo B necesitamos, por tanto, la misma clase de datos y, especialmente, información sobre si la apo B tiene información pronóstica añadida a la gravedad del síndrome de resistencia a la insulina. Según otro análisis de la misma población, se hace evidente que la apo B es uno de los parámetros lipídicos aislados más potentes como predictores de futuros episodios cardiovasculares²¹. En esta línea hipotética, la combinación de la relación apo B/A-I y la PCR podría ser el más importante indicador pronóstico si bien aún tenemos que esperar futuras evidencias epidemiológicas que apoyen esta hipótesis.

Conclusión

Desde un punto de vista clínico, la determinación de la apo B es muy interesante ya que puede medirse sin necesidad de encontrarse el paciente en ayunas y además no se trata de un parámetro calculado como el cLDL. Además, el valor plasmático de la apo B proporciona más información sobre la cantidad de partículas aterogénicas existentes, ampliando así nuestra visión de la patofisiología de la aterosclerosis. La determinación de la apo B es relativamente sencilla, barata y se ha estandarizado recientemente. Sin embargo, para una amplia generalización de su determinación en prevención primaria, es necesaria la obtención de tablas de riesgo como se especifica en las recomendaciones de la segunda Joint Task Force de la Sociedad Europea de Aterosclerosis y otras sociedades que se interesan en la prevención del riesgo coronario. En vez de la determinación del colesterol o la relación colesterol/HDL, la determinación de la apo B o la relación apo B/A-I sería más útil en la estratificación del riesgo. Como objetivo tera-

péutico, la reducción de las concentraciones de apo B ha demostrado tener un valor añadido tanto en prevención primaria como en secundaria.

Bibliografía

- Braunwald E. Cardiovascular Medicine at the turn of the millennium: triumphs, conrns, and opportunities. *N Engl J Med*. 1997;337:1360-9.
- Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407:233-41.
- Karpe F. Postprandial lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *J Intern Med*. 1999;246:341-55.
- Verseyden C, Meijssen S, Castro Cabezas M. Postprandial changes of apoB-100 and apoB-48 in TG rich lipoproteins in familial combined hyperlipidemia. *J Lipid Res*. 2002;43:274-80.
- De Graaf J, Hak-Lemmers HLM, Hectors MPC, Deamcker PNM, Hendriks JCM, Stalenhoef AFH. Enhanced susceptibility to in vitro oxidation of the dense low density lipoprotein subfraction in healthy subjects. *Arterioscl Thromb*. 1991;11:298-306.
- Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders. The Bruneck study. *Diabetes*. 1998;47:1643-9.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287:356-9.
- Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes*. 1992;41:715-22.
- Delawi D, Meijssen S, Castro Cabezas M. Intra-individual variations of fasting plasma lipids, apolipoproteins and postprandial lipemia in familial combined hyperlipidemia compared to controls. *Clin Chim Acta*. 2003;328:139-45.
- Scharnagl H, Nauck M, Wieland H, Marz W. The Friedewald formula underestimates LDL cholesterol at low concentrations. *Clin Chem Lab Med*. 2001;39:426-31.
- Walldius G, Junger I, Holme I, et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet*. 2001;358:2026-33.
- Wald NJ, Law M, Watt HC, Wu T, Bailey A, Johnson AM, et al. apolipoproteins and ischemic heart disease: implications for screening. *Lancet*. 1994;343:75-9.
- Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, Roeters van Lennep J, Frohlich J, Jungner I, et al. Apoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin therapy: analysis of the evidence. *Lancet*. 2003;361:777-80.
- Sniderman AD, Ribalta J, Castro Cabezas M. How should FCHL be defined and how should we think about its metabolic bases? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2001;11:259-73.
- Veerkamp MJ, De Graaf J, Hendriks JCM, Demacker PNM, Stalenhoef AFH. Nomogram to diagnose familial combined hyperlipidemia on the basis of results of a 5-year follow-up study. *Circulation*. 2004; 109: 2987-92.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
- Gotto AM, Whitney E, Stein EA, Shapiro DR, Clearfield M, Weis S, et al. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation*. 2000;101:477-84.
- Simes RJ, Marschner IA, Hunt D, et al. Relationship between lipid levels and clinical outcomes in the long-term intervention with pravastatin in ischemic disease (LIPID) trial. *Circulation*. 2002;105:1162-9.
- Van Lennep JE, Westerveld HT, Van Lennep HW, Van Zwinderman AH, Enkelens DW, Van del Wall EE. Apolipoprotein concentrations during treatment and recurrent coronary artery disease events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2048-13.
- Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-Reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events. *Circulation*. 2003;107:391-7.
- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-Reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342:836-43.