

Desde una perspectiva clínica, no deberíamos olvidar nunca que la mitad de los ataques cardíacos ocurren en personas sin una marcada hiperlipemia, por lo que todas estas nuevas determinaciones que ayudan a evaluar el riesgo cardiovascular deberían ser tenidas en cuenta en la prevención primaria del infarto de miocardio.

F. Fabiani

Bibliografía

1. 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.
2. Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-age men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99:237-42.
3. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000;321:199-204.
4. Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2001;103:1191-3.
5. Farner JA. Pleiotropic effects of statins. *Curr Atheroscler Rep* 2000;2:208-17.
6. Garber AM. Using cost-effectiveness analysis to target cholesterol reduction. *Ann Intern Med* 2000;132:833-5.
7. Sparrow CP, Burton CA, Hernández M, Murd S, Hassing H, Patel S, et al. Simvastatin has antiinflammatory and antiatherosclerotic activities independent of plasma cholesterol lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:115-21.
8. Escolar Castellón JJ. Isoprenoides, inflamación y aterosclerosis. *Clin Invest Arterioscl* 2000;12:167-70.
9. Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001;103:1933-5.
10. Rosenson RS, Tngney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular events reduction. *JAMA* 1998;279:1643-50.

Valores altos de apolipoproteína B, valores bajos de apolipoproteína A-I y mejora de la predicción del infarto de miocardio fatal (estudio AMORIS): estudio prospectivo

High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study

G. Walldius, I. Jungner, I. Holme, A.H. Aastveit, W. Kolar, E. Steiner

Lancet 2001;358:2026-33.

Fundamento. Se considera que la apolipoproteína (Apo) B y la Apo A-I son mejores predictores de infarto de miocardio que el colesterol total y colesterol unido a

lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Investigamos si la Apo B y la Apo A-I son predictores de riesgo de infarto de miocardio fatal. También tratamos de establecer si la Apo B y Apo A-I añaden información adicional sobre riesgo de infarto de miocardio fatal a la obtenida con los valores de colesterol total, triglicéridos y cLDL.

Métodos. Reclutamos a 175.553 individuos principalmente a partir de programas de cribado. Determinamos las concentraciones de Apo B, Apo A-I, colesterol total y triglicéridos, y calculamos el cociente Apo B/Apo A-I y concentraciones de cLDL y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL). Se examinó la relación entre la muerte por infarto agudo de miocardio y los valores iniciales de Apo B, Apo A-I y los otros lípidos.

Hallazgos. El seguimiento medio (desviación estándar [DE]) fue de 66,8 (41,3) meses en 98.722 varones y de 64,4 (41,4) meses en 76.831 mujeres. Experimentaron infarto de miocardio fatal 864 varones y 359 mujeres. En los análisis univariados ajustados para la edad y en los análisis multivariados ajustados para la edad, los valores de colesterol total, y triglicéridos, y Apo B y cociente Apo B/Apo A-I se relacionaron potente y positivamente con mayor riesgo de infarto de miocardio fatal en varones y mujeres. Se identificó un papel protector para Apo A-I. En el análisis multivariado, la Apo B fue un predictor de riesgo más potente que cLDL en ambos sexos.

Interpretación. A pesar de que el cLDL y el cHDL son factores de riesgo conocidos, sugerimos que Apo B, Apo A-I y Apo B/Apo A-I se consideren altamente predictivos en la evaluación del riesgo cardíaco. Aunque aumentan a lo largo de los límites de los valores de cLDL, la Apo B y Apo A-I pueden ser de mayor valor en el diagnóstico y tratamiento de varones y mujeres con anomalías lipídicas comunes, pero con concentraciones normales o bajas de cLDL.

COMENTARIO

El aumento de las concentraciones circulantes del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y la reducción de las del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) son factores de riesgo cardiovascular plenamente establecidos y, aunque más discutido, el aumento de concentración de triglicéridos también constituye un factor de riesgo independiente de los dos anteriores¹. Según los resultados obtenidos en estudios epidemiológicos y de intervención, el cLDL se ha convertido en el principal objetivo diagnóstico y terapéutico en el tratamiento de las dislipemias². No obstante, el 50% de los sujetos que sufren un infarto de miocardio tienen concentraciones de cLDL inferiores a la mediana de los controles³. De hecho, el cLDL no refleja fielmente el número de partículas aterogénicas, especialmente cuando éstas son pequeñas y densas, relativamente pobres en colesterol. La apolipoproteína B-100 (Apo B) forma parte estructural de las partículas de LDL (que contienen más de 90% de Apo B), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Dado que

cada una contiene una única molécula de Apo B, su concentración refleja el número total de estas partículas aterogénicas. El incremento de la Apo B multiplica por 2,6 el riesgo de infarto agudo de miocardio³, se asocia a un mayor grado de estenosis coronaria⁴, y es el mejor marcador de progresión de arteriosclerosis coronaria en sujetos con tratamiento farmacológico^{5,6}. La publicación reciente del estudio AMORIS (Apolipoprotein-Related Mortality Risk Study) aporta información adicional sobre la importancia de la Apo B en la evaluación del riesgo cardiovascular y su valor predictivo del infarto de miocardio fatal⁷. El aumento de la Apo B se asoció con un riesgo similar al que se puede atribuir al aumento del cLDL. Estos resultados concuerdan con los del estudio de Québec³. Sin embargo, de los sujetos reclutados en el estudio AMORIS, sólo las dos terceras partes estaban en ayunas, lo que tiene especial repercusión sobre las concentraciones de triglicéridos, ya que éstas tienen una variabilidad biológica intraindividual de hasta un 44%⁸, y que fueron utilizadas en el estudio para calcular el cLDL. Por otro lado, el cLDL fue calculado mediante una fórmula que no estaba previamente avalada por estudios epidemiológicos, como lo está la fórmula de Friedewald⁹⁻¹¹, ni constituye el método de referencia (ni había sido comparada con el mismo). Por tanto, su comparación con la Apo B, que se determinó directamente, tiene algunos inconvenientes. No obstante, las conclusiones del estudio están en consonancia con los datos previos de la bibliografía. La determinación de la Apo B en la valoración del riesgo cardiovascular puede tener especial interés en determinados grupos de población. En los pacientes con diabetes tipo 2 o con síndrome metabólico, que presentan la típica "dislipemia aterogénica" (hipertrigliceridemia moderada, cHDL bajo y predominio de partículas de LDL pequeñas y densas), la Apo B no solamente identifica a pacientes con riesgo cardiovascular no detectados mediante el perfil lipídico clásico¹², sino que también permite calcular el cLDL con mayor exactitud que con la fórmula de Friedewald¹³, incluso en presencia de triglicéridos superiores a 400 mg/dl¹⁴. Además, el predominio de partículas de LDL pequeñas y densas constituye un factor de riesgo coronario solamente cuando coexiste con concentraciones elevadas de Apo B, es decir con un elevado número de partículas circulantes (odds ratio, 6,2)¹⁷. De hecho, para concentraciones normales/bajas de cLDL, que con frecuencia coexisten con el predominio de partículas pequeñas y densas, pobres en colesterol, la Apo B es mejor predictor de riesgo que para concentraciones elevadas de cLDL^{7,16}. En los pacientes con fenotipo IV, en los que la presencia de concentraciones elevadas de Apo B triplica el riesgo de sufrir un infarto agudo de miocardio^{3,17}, su determinación tiene un valor y, probablemente un significado, similar al observado en la dislipemia aterogénica. Asimismo, en sujetos con concentraciones de cLDL cercanas a los objetivos terapéuticos, pero no dentro de los mismos, y con triglicéridos elevados a pesar de la intensificación de las medidas higienodietéticas, la determinación de la Apo B puede aportar información sobre el fármaco de elección para el tratamiento de la dislipemia¹⁸.

No obstante, antes de la utilización de la Apo B en la práctica clínica, quedan algunos problemas por resolver. A pesar de la estandarización del método¹⁹, dadas las diferencias en las concentraciones normales de Apo B entre distintas poblaciones, con rangos entre 1,10 y 1,60 para el percentil 75²⁰⁻²², de momento sólo podrán hacerse comparaciones frente a poblaciones control propias. Asimismo, habrá que esperar los resultados de estudios de intervención que nos proporcionen información sobre los objetivos terapéuticos que se deben conseguir para la concentración de Apo B. Sin embargo, la utilización de la Apo B para la valoración del riesgo cardiovascular en un futuro próximo es una realidad tangible, especialmente para determinados grupos de población. Su valor será complementario más que alternativo al cLDL.

A. María Wägner

Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital de Sant Pau. Barcelona.

Bibliografía

1. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998;78:B7-13.
2. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-96.
3. Lamarche B, Després PJ, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien JP. Prevalence of dyslipidemic phenotypes in ischemic heart disease (prospective results from the Québec Cardiovascular Study). *Am J Cardiol* 1995;75:1189-95.
4. Westerveld HT, Roeters van Lennep JE, Roeters van Lennep HW, Liem AH, Boo JA, Schouw YT, et al. Apolipoprotein B and coronary artery disease in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1101-7.
5. Roeters van Lennep JE, Westerveld HT, Roeters van Lennep HW, Zwinderman AH, Erkelens DW, van Der Wall EE. Apolipoprotein concentrations during treatment and recurrent coronary artery disease events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2408-13.
6. 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.
7. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. 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.
8. Ortolá J, Castineiras MJ, Fuentes-Arderiu X. Biological variation data applied to the selection of serum lipid ratios used as risk markers of coronary heart disease. *Clin Chem* 1992;38:56-9.
9. Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
10. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JC, Cole TG, et al, for the Cholesterol Recurrent Events trial investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
11. Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Kjekshus J, Wedel H, Berg K, et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence

- of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Atudy (4S). *Circulation* 1998;97:1453-60.
12. Wagner AM, Pérez A, Calvo F, Bonet R, Castellv A, Ordonez J. Apolipoprotein B identifies dyslipidemic phenotypes associated with cardiovascular risk in normocholesterolemic type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22:812-7.
 13. Wagner AM, Pérez A, Blanco-Vaca F, Rigla M, Cortes M, Sánchez-Quesada JL, et al. Inaccuracy of calculated LDL cholesterol in type 2 diabetes: consequences for patient risk classification and therapeutic decision. *Clin Chem* 2000;46:1830-2.
 14. Planella T, Cortes M, Martinez-Br C, Gonzalez-Sastre F, Ordonez-Llanos J. Calculation of LDL cholesterol using apolipoprotein B for the phenotypical classification of non-chylomicronemic dyslipemia. *Clin Chem* 1997;43:808-15.
 15. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, et al. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. *Circulation* 1997;95:69-75.
 16. Stewart BF, Brown BG, Zhao XQ, Hillger LA, Sniderman AD, Dowdy A, et al. Benefits of lipid-lowering therapy in men with elevated apolipoprotein B are not confined to those with very high low density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:899-906.
 17. Kwiterovich PO, Coresh J, Bachorik PS. Prevalence of hyperapobetalipoproteinemia and other lipoprotein phenotypes in men (aged ≤ 50 years) and women (≤ 60 years) with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993;71:631-9.
 18. Sniderman AD, Zhang XJ, Cianflone K. Governance of the concentrations of plasma LDL: a reevaluation of the LDL receptor paradigm. *Atherosclerosis* 1999;148:215-29.
 19. Marcovina SM, Albers JJ, Kennedy H, Mei JV, Henderson LO, Hannon WH. International Federation of Clinical Chemistry standardization project for measurement of apolipoproteins A-I and B. Comparability of apolipoprotein B values by use of International Reference Material. *Clin Chem* 1994;40:586-92.
 20. Jungner I, Marcovina SM, Walldius G, Holme I, Kolar W, Steiner E. Apolipoprotein B and A-I values in 147576 Swedish males and females, standardized according to the World Health Organization-International Federation of Clinical Chemistry First International Reference Materials. *Clin Chem* 1998;44:1641-9.
 21. Bachorik PS, Lovejoy KL, Carroll MD, Johnson CL. Apolipoprotein B and AI distributions in the United States, 1988-1991: results of the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III). *Clin Chem* 1997;43:2364-78.
 22. Contois JH, McNamara JR, Lammi-Keefe CJ, Wilson PW, Massov T, Schaeffer E. Reference intervals for plasma apolipoprotein B determined with a standardized commercial immunoturbidimetric assay: results from the Framingham Offspring Study. *Clin Chem* 1996;42:515-23.