

Interés clínico de la determinación de la concentración de apolipoproteínas A-I y B en el plasma

J. Rubiés-Prat

Departamento de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España.

En el presente número de CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS aparece un interesante artículo de Lafita et al¹ en el que se describe la validación de un método inmunturbidimétrico para la determinación de la concentración plasmática de apolipoproteínas (apo) A-I y B en muestras de sangre desecada. Este estudio y otros publicados en los últimos años ponen a disposición del médico clínico la facilidad de poder solicitar al laboratorio la concentración plasmática de estas apolipoproteínas ya sea como datos adicionales en el estudio diagnóstico de sus pacientes o, alternativamente, en sustitución de la determinación de la concentración de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y de baja densidad (cLDL), calculado este último mediante fórmula.

Con un análisis simplista se podría pensar que es indiferente conocer las variaciones o cambios en una familia lipoproteica mediante la medida de su contenido en colesterol o mediante la medida de su contenido en sus apolipoproteínas mayores. Sin embargo, este punto de vista es incorrecto, ya que la proporción relativa de los distintos componentes lipídicos y proteicos en las partículas lipoproteicas no es constante debido al continuo intercambio de elementos entre las distintas partículas. Además, a diferencia del contenido en colesterol en las distintas partículas, la concentración de apo A-I y de apo B es un dato que informa acerca del número de partículas circulantes y, por lo tanto, parece razonable pensar que éste proporciona una mejor aproximación para evaluar el riesgo aterogénico. Por con-

siguiente, parece que puede concluirse que conocer la concentración plasmática de apo A-I y de apo B, en sustitución o complementariamente a la determinación del contenido en colesterol en las HDL y en las LDL en el plasma, puede ser de gran interés en los estudios epidemiológicos y clínicos.

Hace ya 20 años que se publicó un estudio pionero² que, por distintas razones, ha permanecido olvidado en la bibliografía y en el cual se proponía que la determinación de la concentración plasmática de apo A-I era mejor predictor de la existencia de enfermedad cardíaca coronaria que la determinación del cHDL. Desde entonces hasta el presente son numerosos los estudios con propuestas en este sentido³. Entre éstos, cabe mencionar uno llevado a cabo en Suecia⁴ que incluía a más de 90.000 varones y más de 70.000 mujeres aparentemente sanos, con un seguimiento medio de más de 5 años. En un análisis univariado ajustado para la edad y multivariado ajustado para la edad, colesterol total y triglicéridos, el valor de la concentración plasmática de apo B y del cociente apo B/apo A-I en ambos sexos se relacionaban fuerte y positivamente con el riesgo de presentar un infarto de miocardio fatal. El valor de la concentración de apo A-I aislada no tenía valor predictivo y en los análisis multivariados la apo B era mejor predictor del riesgo cardiovascular que la determinación del cLDL.

Disponer de métodos de laboratorio en los que se simplifica al máximo el manejo de los especímenes, como sucede con las muestras de sangre desecada, puede facilitar enormemente la logística de los estudios epidemiológicos, y por lo tanto los estudios como el de Lafita et al¹ son bienvenidos. Otra cuestión muy distinta es la aplicabilidad, no ya de estas técnicas de laboratorio, sino de la determinación de la concentración plasmática de apolipoproteínas, independientemente del

Correspondencia: Prof. J. Rubiés-Prat.
Universidad Autónoma de Barcelona.
Dr. Aiguader, 80. 08003 Barcelona. España.

método y logística utilizados, en los cribados de la población y en el proceso diagnóstico de los pacientes con alteraciones lipoproteicas. Como regla general —más adelante comentaré las situaciones que se salen de la misma—, creo que hay que dejar bien claro que la determinación de las concentraciones plasmáticas de apolipoproteínas no debe introducirse como práctica habitual en la actividad clínica. Y esto por una razón bien sencilla: los criterios de intervención en el estilo de vida, y principalmente la intervención farmacológica en los consensos aparecidos en el último decenio —entre ellos, las recientes recomendaciones del Panel III del National Cholesterol Education Program (NCEP)⁵—, se basan en las concentraciones de cLDL, cHDL y colesterol no HDL. Disponer de otros parámetros, como sería el caso de las apo A-I y B, no modifica ni influye en las decisiones terapéuticas² y la única consecuencia sería el incremento del coste económico del proceso diagnóstico sin que ello se acompañase de ningún beneficio para el paciente. Por lo tanto, mientras no se disponga de unos puntos de corte de la concentración plasmática de las apo A-I y B consensuados a partir de los datos de los estudios epidemiológicos y de intervención, no podrá proponerse la introducción en la práctica clínica de la determinación de su concentración plasmática.

Por otra parte, aunque no hay documentos de consenso que lo avalen, hay diversas situaciones clínicas en las cuales cada vez se va perfilando más la posible utilidad de la determinación de la concentración plasmática de apo B. La primera de ellas es la hiperlipemia familiar combinada, enfermedad que cursa con un fenotipo cambiante con aumento del colesterol, de los triglicéridos o de ambos en el paciente y en los familiares afectados, y cuyo diagnóstico se lleva a cabo por exclusión, dado que no hay ningún marcador de la enfermedad. Recientemente, teniendo en cuenta las características de las alteraciones lipoproteicas que definen la hiperlipemia familiar combinada, en la que la concentración plasmática de apo B-100 es un fiel reflejo del número de partículas circulantes de lipoproteínas de muy baja densidad, lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y LDL, se ha propuesto como criterio diagnóstico el hallazgo de una concentración plasmática de triglicéridos superior a 150 mg/dl con una apo B plasmática superior a 125 mg/dl^{6,7}, valores de esta última que quizá deberían ser más bajos en las poblaciones con concentraciones de lípidos y de apo B bajas. Estos comentarios serían aplicables también cuando en el futuro se implemente la determinación de la

concentración plasmática de apo B para diagnosticar, por ejemplo, situaciones compartidas por la hiperlipemia familiar combinada, como el denominado fenotipo B, caracterizado, entre otros hechos, por el predominio en plasma de partículas de LDL pequeñas y densas, o por variantes de distintos fenotipos aterogénicos que se han descrito en los últimos años⁸.

La otra situación en la que se ha propugnado que la determinación de la concentración plasmática de apo B podría ser útil es en los pacientes diabéticos, y en especial aquellos con diabetes mellitus tipo 2. En éstos se ha cuestionado la utilización de la fórmula de Friedewald para el cálculo de la concentración del cLDL⁹⁻¹¹, y como alternativas se han propuesto, de forma análoga a lo comentado para la hiperlipemia familiar combinada, la determinación de la concentración plasmática de apo B, ya que ésta sería una mejor forma de cuantificar todas las lipoproteínas aterogénicas^{12,13}. En espera de que más estudios confirmen la necesidad de cuantificar la apo B en los pacientes diabéticos, el Panel III del NCEP⁵ adopta una sencilla solución accesible a todos los laboratorios asistenciales: sustituir el cLDL como diana terapéutica de la prevención cardiovascular por el colesterol no HDL en los pacientes con hipertrigliceridemia.

Por último, como subrayan opiniones autorizadas³, aunque la Organización Mundial de la Salud-Federación Internacional de Química Clínica y los Centers for Disease Control and Prevention han estandarizado algunos laboratorios de referencia para proveer de valores de referencia de apolipoproteínas basados en la población, todavía el control de calidad no se aplica en muchos de los laboratorios comerciales. Obviamente, estas deficiencias deberán corregirse cuando se disponga de recomendaciones de tratamiento consensuadas basadas en la determinación de la concentración plasmática de apolipoproteínas.

Bibliografía

1. Lafita M, Sáez Y, Sáez de la Fuente JP, Narváez I, Baztán E, Magro A, et al. Determinación de apolipoproteínas B y A-I en sangre desecada en tarjeta: estudio preliminar. *Clin Invest Arterioscler* 2003;15:133-9.
2. Maciejko JJ, Homes DR, Kottke BA, Zinsmeister AR, Dinh DM, Mao STT. Apolipoprotein A-I as a marker of angiographically assessed coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1983;309:385-9.
3. Srinivasan SR, Berenson GS. Apolipoproteins B and A-I as predictors of risk of coronary artery disease. *Lancet* 2001;358:2012-3.
4. 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.

5. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
6. 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.
7. Sniderman AD, Castro Cabezas M, Ribalta J, Carmena R, De Bruin TWA, De Graaf J, et al. A proposal to redefine familial combined hyperlipidemia — Third workshop on FCHL held in Barcelona from 3 to 5 May 2001, during the Scientific Sessions of the European Society for Clinical Investigation. *Eur J Clin Invest* 2002;32:71-3.
8. Sniderman AD, Dagenais GR, Cantin B, Després J-P, Lamarche B. High apolipoprotein B with low high-density lipoprotein cholesterol and normal plasma triglycerides and cholesterol. *Am J Cardiol* 2001;87:792-3.
9. Rubiés-Prat J, Reverter JL, Sentí M, Pedro-Botet J, Salinas I, Lucas A, et al. Calculated low-density lipoprotein cholesterol should not be used for management of lipoprotein abnormalities in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993;16:1081-6.
10. Iraní S, Li D, Jialal I. A more valid measurement of low-density lipoprotein cholesterol in diabetic patients. *Am J Med* 1997;102:48-53.
11. Wagner AM, Sánchez-Quesada JL, Pérez A, Rigla M, Cortés M, Blanco-Vaca F, et al. Inaccuracy of calculated LDL-cholesterol in type 2 diabetes: consequences for patient risk classification and therapeutic decisions. *Clin Chem* 2000;46:1830-2.
12. Wagner AM, Pérez A, Calvo F, Bonet R, Castellví A, Ordóñez J. Apolipoprotein(B) identifies dyslipidemic phenotypes associated with cardiovascular risk in normocholesterolemic type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22:812-7.
13. Sniderman AD, Lamarche B, Tilley J, Seccombe D, Frohlich J. Hypertriglyceridemic hyperapoB in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:579-82.