

ARTÍCULO ESPECIAL

Cocientes lipoproteicos: significado fisiológico y utilidad clínica de los índices aterogénicos en prevención cardiovascular

FORO HDL

Jesús Millán^{a,*}, Xavier Pintó^b, Anna Muñoz^c, Manuel Zúñiga^d, Joan Rubiés-Prat^e, Luis Felipe Pallardo^f, Luis Masana^g, Alipio Mangas^h, Antonio Hernández Mijaresⁱ, Pedro González Santos^j, Juan F. Ascaso^k y Juan Pedro-Botet^l

^a Hospital General Gregorio Marañón, Medicina Interna (III), Universidad Complutense, Madrid, España.

^b Unitat de Lípids i Arteriosclerosi, Servei de Medicina Interna, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España

^c Solvay Pharma, Barcelona, España

^d Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

^e Hospital de la Vall d'Hebron, Barcelona, España

^f Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^g Hospital Sant Joan, Reus, Tarragona, España

^h Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

ⁱ Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

^j Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

^k Hospital Clínico Universitario, Valencia, España

^l Hospital del Mar, Barcelona, España

Recibido el 2 de noviembre de 2009; aceptado el 10 de diciembre de 2009

Introducción

La estimación del riesgo cardiovascular se ha convertido en la piedra angular de las guías clínicas de prevención cardiovascular. Si bien la aterosclerosis es multifactorial en su origen, las alteraciones del metabolismo lipoproteico son el principal factor y representan alrededor del 50% del riesgo atribuible poblacional para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular¹. A pesar de los considerables avances conseguidos en las últimas décadas, subyace un acuerdo casi unánime entre la mayoría de epidemiólogos y clínicos que la evaluación del riesgo coronario basado exclusivamente

en el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) no es óptima², y muy especialmente en los individuos de riesgo intermedio³. En un intento de mejorar la predicción de la enfermedad cardiovascular, se han definido varios índices o cocientes lipoproteicos. Estos índices pueden proporcionar información sobre factores de riesgo difíciles de cuantificar mediante los análisis sistemáticos clásicos y, en cambio, podrían ser un mejor reflejo de las interacciones clínicas y metabólicas de las fracciones lipídicas. Debido a que los índices lipoproteicos están infrutilizados en la prevención cardiovascular, pero pueden aportar información a la valoración del riesgo, en esta revisión detallaremos brevemente sus aspectos fisiológicos y fisiopatológicos. Adicionalmente, destacaremos las razones que justifican el uso de los índices lipoproteicos como indicadores de riesgo en la práctica clínica, especificando las cifras consideradas como los puntos de corte, así como los valores diana en el tratamiento hipolipemiante (tabla 1).

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jesus.millan@madrid.org (J. Millán Núñez-Cortés).

Tabla 1 Categorías de riesgo y puntos de corte diana para los cocientes CT/ cHDL, cLDL/ cHDL y cociente Apo B/ Apo A-I, estratificados por sexo

Cociente	Prevención primaria				Prevención secundaria*			
	Cifra de riesgo		Objetivo		Cifra de riesgo		Objetivo	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
CT/ cHDL	> 5,0	> 4,5	< 4,5	< 4,0	> 4,0	> 3,5	< 3,5	< 3,0
cLDL/ cHDL	> 3,5	> 3,0	< 3,0	< 2,5	> 3,0	> 2,5	< 2,5	< 2,0
Apo B/ Apo A-I	> 1,0	> 0,9	< 0,9	< 0,8	> 0,8	> 0,7	< 0,7	< 0,6

Apo: apolipoproteína; cHDL: colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total.

*O situación de riesgo equivalente.

Adaptada de Gotto et al⁶, Genest et al⁷, Holme et al¹⁵.

Cociente CT/cHDL y cLDL/cHDL

La relación colesterol total (CT)/ colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), denominada índice aterogénico o de Castelli, y la relación cLDL/ cHDL constituyen indicadores de riesgo con un valor predictivo mayor que el de los datos aislados, ya que reflejan 2 potentes componentes de riesgo vascular. En este sentido, el aumento de la concentración del CT, y específicamente del cLDL, es un marcador de las lipoproteínas aterogénicas, mientras que una disminución de la concentración de cHDL se correlaciona con numerosos factores de riesgo, entre los que cabe destacar los componentes del síndrome metabólico y, probablemente, conlleva un riesgo independiente⁴. Cuando se compara el CT, el cHDL y el índice CT/ cHDL en una población aparentemente sana y en otra de supervivientes de un infarto de miocardio, se comprueba que la relación CT/ cHDL es la que presenta la menor superposición de poblaciones⁵. De ello se deduce el alto poder diferenciador de enfermedad cardíaca coronaria que presenta el cociente CT/ cHDL, además de una gran capacidad predictiva. Cabe subrayar el valor de este parámetro cuando el perfil lipídico se halla dentro de los límites deseables. Por ejemplo, para un CT de 231 mg/ dl (5,89 mmol/ l) y un cHDL de 42 mg/ dl (1,09 mmol/ l), corresponde una relación CT/ cHDL de 5,5, indicando un riesgo aterogénico moderado⁶. En cambio, con el mismo nivel de CT, si el cHDL fuera de 60 mg/ dl (1,55 mmol/ l), el índice sería de 3,8. Debido a que el cociente CT/ lipoproteínas de alta densidad (HDL) se considera un índice más sensible y específico del riesgo cardiovascular que el CT, el grupo de trabajo canadiense ha escogido este índice lipídico como un objetivo secundario de tratamiento⁷.

La relación cLDL/ cHDL tiene aparentemente la misma utilidad que el cociente CT/ cHDL. La similitud entre ambos cocientes se explica porque aproximadamente dos tercios del colesterol plasmático se encuentra en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y, por tanto, existe una relación muy estrecha entre el CT y el cLDL. Al igual que el cociente CT/ cHDL, el cLDL/ cHDL puede aumentar su poder predictivo si se tiene en cuenta la trigliceridemia⁸. De todas formas, aunque un incremento en estos índices predice un riesgo cardiovascular mayor en un margen amplio de valores de colesterol o triglicéridos (TG), este riesgo es significativa-

mente superior en casos donde coexiste una hipertrigliceridemia, como se ha visto en el Helsinki Heart Study⁹.

Sin embargo, es evidente que cuando no se dispone de una medida fiable de cLDL, como sucede cuando la triglyceridemia supera los 300 mg/ dl (3,36 mmol/ l), es preferible utilizar el cociente CT/ cHDL; además, en los individuos con concentraciones elevadas de TG hay un enriquecimiento en colesterol de la fracción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), por lo que el cociente cLDL/ cHDL puede infrastimar la magnitud de la alteración lipoproteica en estos pacientes.

Los individuos con un cociente CT/ cHDL o cLDL/ cHDL alto tienen un riesgo cardiovascular mayor, debido a la existencia de un desequilibrio entre el colesterol vehiculado por las lipoproteínas aterogénicas y las lipoproteínas protectoras. Este desequilibrio puede deberse a un incremento de las variables aterogénicas contenidas en el numerador, a un descenso de la variable antiaterogénica del denominador o a ambos¹⁰.

Algunos estudios han computado los cocientes inversos, es decir, cHDL/ CT y cHDL/ cLDL, siendo su valor predictivo idéntico, pero con el signo opuesto¹¹.

Cociente apolipoproteína B/apolipoproteína A-I

La apolipoproteína (Apo) B constituye la mayor parte del contenido proteico de las LDL, y también está presente en las lipoproteínas de densidad intermedia [IDL] y VLDL, y la Apo A-I es la principal apolipoproteína de las HDL. Por tanto, ambas apolipoproteínas aportan por separado gran información para la detección de individuos de riesgo alto. Además, se considera que la Apo A-I es un parámetro más fiel que el colesterol para la medida de las HDL, al no estar sujeta a variaciones. En consecuencia, el cociente Apo B/ Apo A-I es también de gran valor para la detección de riesgo aterogénico, y en la actualidad hay suficientes evidencias que demuestran que es superior a la relación CT/ cHDL en la estimación del riesgo vascular¹²⁻¹⁵. El índice Apo B/ Apo A-I fue más potente que el CT/ cHDL y que el cLDL/ cHDL en la predicción del riesgo¹². Adicionalmente, Walldius y Junger¹⁴ han descrito que el hecho de incluir los valores de lípidos,

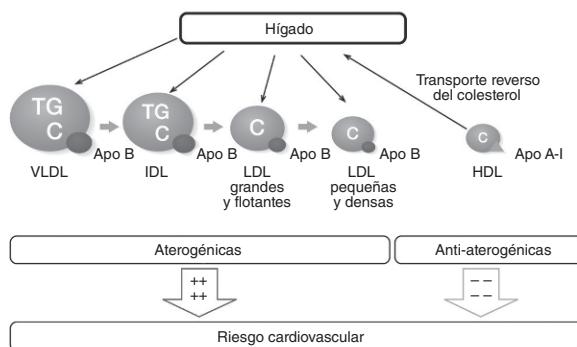


Figura 1 Lipoproteínas aterogénicas y lipoproteínas antiaterogénicas. Este esquema muestra que hay una sola molécula de apolipoproteína B (Apo B) en cada partícula de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), de densidad intermedia (IDL), de baja densidad (LDL) grandes y flotantes, así como pequeñas y densas. Por lo tanto, la Apo B representa el número total de partículas potencialmente aterogénas. La Apo A-I es el principal componente proteico de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y es la causa del inicio del transporte reverso del colesterol. El equilibrio entre Apo B y Apo A-I indica riesgo cardiovascular; a mayor ratio, mayor es el riesgo. C: colesterol; TG: triglicéridos; ++: riesgo aumentado; --: riesgo disminuido.

lipoproteínas o bien algún índice de colesterol más que Apo B/ Apo A-I en los modelos del riesgo, no ha contribuido a mejorar el potente valor predictivo del índice Apo B/ Apo A-I.

Esta relación refleja el equilibrio entre 2 procesos diametralmente opuestos (fig. 1): a) el transporte de colesterol a los tejidos periféricos con la consiguiente internalización arterial del colesterol, y b) el transporte inverso de colesterol hacia el hígado¹⁶. En la figura 2 se muestra que cuanto mayor es el cociente Apo B/ Apo A-I, mayor cantidad de colesterol de las lipoproteínas aterogénicas circulará por el compartimento plasmático y será susceptible de inducir disfunción endotelial y de desencadenar o acelerar el proceso de la aterogénesis. Por el contrario, cuanto menor es el cociente Apo B/ Apo A-I, menor será la agresión vascular del colesterol plasmático, y mayor y más eficaz será el transporte inverso de colesterol, así como de otros efectos beneficiosos, y en definitiva menor será el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Transformación logarítmica del cociente entre la concentración molar de triglicéridos y de cHDL

La asociación de los triglicéridos y del cHDL de este cociente muestra el equilibrio entre las fuerzas lipoproteicas aterogénicas y las protectoras. El denominado *índice aterogénico del plasma* muestra una correlación positiva con la tasa de esterificación de las HDL (FER_{HDL}) y una correlación inversa con el tamaño de las LDL¹⁷. Por consiguiente, el fenotipo de las partículas de LDL y HDL está claramente sin-

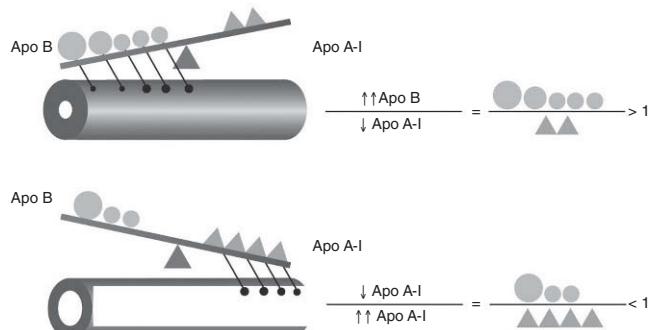


Figura 2 Impacto del cociente apolipoproteína (Apo) B/ Apo A-I en el equilibrio aterogénico.

cronizado con el FER_{HDL}. Así, la hipoalfalipoproteinemia y la hipertrigliceridemia inducen ambos un aumento del porcentaje de partículas HDL pequeñas, así como de partículas LDL pequeñas y densas. En definitiva, el uso simultáneo de los triglicéridos y del cHDL en este cociente refleja las interacciones complejas del metabolismo lipoproteico en su globalidad, y puede ser útil en la predicción de la aterogénesidad del plasma¹⁸. Se ha propuesto un índice aterogénico del plasma (log [TG/ cHDL]) por encima de 0,5 como punto de corte indicativo de riesgo aterogénico¹⁷.

Cociente cLDL/ Apo B

Aunque la Apo B no es una apolipoproteína exclusiva de las LDL, ya que está presente en otras lipoproteínas aterogénicas como las IDL y VLDL, el cociente cLDL/ concentración de apo B proporciona una información aproximada del tamaño de las partículas de LDL. En este sentido, se ha indicado que una relación menor de 1,3 indicaría la presencia de un número mayor de partículas de LDL con un contenido menor en colesterol, compatibles con LDL pequeñas y densas¹⁹. Sin embargo, un estudio que compara la determinación del tamaño de las partículas de LDL por gradiente en gel de poliacrilamida con el índice cLDL/ Apo B en individuos sanos y en hiperlipémicos, no halla una buena correlación y no recomienda el uso del índice para su determinación²⁰.

Cociente colesterol no-HDL/ cHDL

El colesterol no-HDL, es decir el CT menos el HDL, es una medida del colesterol de las LDL, de las VLDL y de las partículas remanentes de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. Por este motivo, se ha recomendado el colesterol no-HDL como objetivo terapéutico secundario en los individuos con triglicéridos elevados, y se ha indicado que podría ser un marcador vicario en la práctica clínica de la concentración sérica de Apo B. Sin embargo, hay que señalar que el colesterol no-HDL no siempre muestra una potente asociación con la Apo B, y de forma particular en presencia de hipertrigliceridemia²¹. El índice colesterol no-HDL/ cHDL es una combinación lineal del CT/ cHDL. Aunque son escasos los estudios en los que se ha evaluado este cociente lipoproteico

en la predicción de la enfermedad cardiovascular, es de presumir que los resultados sean similares a los cocientes CT/ cHDL o cLDL/ cHDL²².

Poder predictivo de los cocientes sobre el riesgo cardiovascular

Las evidencias derivadas de los grandes estudios observacionales, entre los que destacan el de Framingham²³, el LRCP²⁴ y el PROCAM^{25,26}, indican que el cociente CT/ cHDL es un predictor del riesgo coronario más potente que el CT, cLDL y cHDL utilizados de forma independiente. Así, el valor predictivo del desarrollo de episodios coronarios de los cocientes CT/ cHDL y cLDL/ cHDL iniciales en los grupos placebo de los estudios WOSCOPS²⁷, AFCAPS/ TexCAPS²⁸ y 4S²⁹, fue superior al de otros parámetros lipídicos en análisis multivariados. De hecho, el cociente CT/ cHDL se ha incluido en la ecuación de Framingham para mejorar la predicción del riesgo³⁰. En el estudio LRCP-CPPT⁵, se analizó la capacidad del cociente CT/ cHDL para predecir el riesgo coronario y se comparó con el de otras variables del metabolismo lipídico en 3 grandes cohortes de origen poblacional: *a*) los varones del grupo placebo del estudio LRCP-CPPT; *b*) un grupo de individuos de ambos性es seguidos en el estudio de Framingham, y *c*) un grupo de varones y mujeres sin enfermedad coronaria incluidos en el LRCP Mortality Follow-up Study. Al dividir los grupos de varones y mujeres del estudio de Framingham y los varones del grupo control del LRCP-CPPT en deciles, empleando una variable lipídica principal y posteriormente dividiendo los deciles en terciles empleando una variable lipídica secundaria, cuando el CT y el cLDL se usaron como variables principales, los cocientes CT/ cHDL y cLDL/ cHDL identificaron grupos de riesgo significativamente alto y bajo dentro de los deciles. Por ejemplo, cuando los varones del LRCP-CPPT se dividieron en deciles atendiendo al cLDL, la diferencia absoluta en el riesgo dentro de cada decil entre los individuos en el tercilio superior e inferior del cociente CT/ cHDL fue del 13% (intervalo de confianza [IC] del 95% 8,2-17,7%). Los resultados fueron similares cuando se empleó el cociente cLDL/ cHDL. Cuando los cocientes cLDL/ cHDL y CT/ cHDL se utilizaron como variables principales, ni el CT ni el cLDL identificaron grupos de riesgo alto y bajo dentro de los deciles. Estos resultados del análisis estratificado se confirmaron en el análisis de regresión logística e indican que el cociente CT/ cHDL añade poder predictivo del riesgo a los valores de CT y cLDL. En cambio, ninguna otra variable del perfil lipídico añade poder predictivo al cociente CT/ cHDL. Por otra parte, no se obtuvieron datos concluyentes en relación con la superioridad del cociente CT/ cHDL sobre el cociente cLDL/ cHDL, o viceversa. Sólo en las mujeres se observó un superior poder predictivo del primero, lo cual puede explicarse porque, como ya se ha comentado, este cociente, y no el cLDL/ cHDL, incluye en el numerador las apolipoproteínas ricas en TG (cVLDL e IDL), y los triglicéridos tienen un poder predictivo mayor del riesgo coronario en las mujeres que en los varones³¹. Cuando no se dispone de una medida fiable del cLDL —por ejemplo en los individuos con triglicéridos séricos > 300 mg/dl (3,36 mmol/l), situación en la que la fórmula de Friedewald para la estimación del cLDL no es válida—, habrá que utilizar el cociente CT/ cHDL. El cociente CT/ cHDL fue el me-

jor predictor del riesgo en un subanálisis de la cohorte de 14.916 varones del Physicians Health Study³² y, tras ajustar por otros factores, se observó que cada incremento de una unidad de este cociente se asociaba a un aumento del 53% del riesgo de infarto de miocardio. Asimismo, en la cohorte de 28.263 mujeres posmenopáusicas seguidas durante 3 años del Women's Health Study³³, entre las variables lipídicas, varios marcadores de inflamación y la homocisteína, las únicas que fueron predictoras independientes del riesgo de presentar un episodio clínico de enfermedad cardiovascular fueron la proteína C reactiva (PCR) y el cociente CT/ cHDL. En otros estudios^{34,35} se ha señalado que el cociente CT/ cHDL es el parámetro lipídico con mayor poder predictivo de la presencia, gravedad y extensión de aterosclerosis coronaria en la mujer.

También se ha observado que el cociente CT/ cHDL es un buen predictor del grosor íntima-media de la arteria carótida con un poder superior al de las variables aisladas y similar al del cociente Apo B/ Apo A-I y al del colesterol no-HDL. Más controvertido es el papel del cociente entre la principales fracciones proteicas de las LDL y de las HDL, las Apo B y Apo A-I, es decir el cociente Apo B/ Apo A-I, ya que los resultados sobre su utilidad predictiva del riesgo cardiovascular y su valor relativo respecto a los cocientes cLDL/ cHDL y CT/ cHDL han sido dispares en los distintos estudios observacionales³⁷. En el estudio Interheart, en el que se incluyó a unos 30.000 individuos de 52 países, el cociente Apo B/ Apo A-I fue la variable que predijo una proporción mayor del riesgo de infarto de miocardio. De hecho, casi el 50% del riesgo poblacional atribuible correspondía a este cociente¹. Sin embargo, en el estudio Interheart no se incluyó la medición del cHDL ni del cLDL, por lo que no se comparó la utilidad relativa de los distintos cocientes. En un estudio reciente realizado en 3.322 habitantes de Framingham de ambos sexos, con un seguimiento de 15 años, el cociente Apo B/ Apo A-I no se mostró superior al del cociente CT/ cHDL³⁸. En el estudio EPIC-Norfolk realizado en varones y mujeres aparentemente sanos, el cociente Apo B/ Apo A-I se asoció con el riesgo de futuros episodios de enfermedad coronaria de forma independiente a las variables lipídicas tradicionales, incluidos el cociente CT/ cHDL, y a la ecuación de Framingham. Sin embargo, el cociente Apo B/ Apo A-I no fue un mejor factor diferenciador entre los casos y los controles que el cociente CT/ cHDL y añadió escaso poder predictivo al de la ecuación de Framingham³⁹. Recientemente, en el Cardiovascular Risk in Young Finns Study⁴⁰, se ha demostrado que el índice Apo B/ Apo A-I medido en la adolescencia fue superior que el cLDL/ cHDL en la predicción del incremento del grosor de la íntima-media carotídeo en la edad adulta.

Teniendo en cuenta estas observaciones y que los métodos para medir las apolipoproteínas no están tan ampliamente usados como los métodos de las lipoproteínas, y que además no hay una información consensuada en cuanto a sus valores de referencia y a los objetivos terapéuticos, parece por el momento que su uso ha de limitarse.

Aunque los cocientes CT/ cHDL y cLDL/ cHDL predicen un riesgo cardiovascular mayor ante un amplio margen de concentraciones de colesterol o triglicéridos, el riesgo es notablemente más alto cuando coexiste una hipertrigliceridemia. En el estudio Helsinki⁹, el cociente cLDL/ cHDL fue un predic-

tor potente del riesgo cardiovascular, sobre todo en los individuos con triglicéridos altos. El riesgo mayor se observó en los individuos con un cociente cLDL/ cHDL > 5 y unos TG > 200 mg/ dl (2,24 mmol/ l), que constituyan alrededor del 10% de la población estudiada; precisamente fue ese grupo el que más se benefició del tratamiento con gemfibrozilo, con una reducción de la incidencia de episodios coronarios tan notable como el 71% más del doble de la del grupo global de tratamiento activo. En la cohorte de 4.559 varones adultos del estudio de observación PROCAM^{5,26}, se constató que los individuos con un cociente cLDL/ cHDL > 5 presentaron más de 6 veces la tasa de episodios coronarios de aquéllos con un cociente cLDL/ cHDL < 5, pero, cuando al cociente cLDL/ cHDL > 5 se asociaba a unos TG ≥ 200 mg/ dl (2,24 mmol/ l), el riesgo aún se duplicaba en comparación con aquéllos cuyos triglicéridos eran < 200 mg/ dl (2,24 mmol/ l). En el Physicians Health Study³² también se observó este efecto sinérgico entre el aumento del cociente entre colesterol aterogénico y colesterol protector y la hipertrigliceridemia.

Predicción de la magnitud del efecto preventivo

Los cocientes CT/ cHDL y cLDL/ cHDL son también buenos predictores del grado de beneficio clínico de la intervención sobre los lípidos¹⁰. En el estudio LRC-CPPT con colestiramina, los descensos del cociente CT/ cHDL en el grupo de tratamiento activo se relacionaron con el beneficio clínico. El análisis multivariado de la relación entre los cambios lipídicos inducidos por el gemfibrozilo y la incidencia de episodios cardiovasculares en el grupo tratado del estudio de Helsinki demostró el mejor valor predictivo para los cambios del cHDL y del cociente CT/ cHDL. En el grupo placebo del estudio AFCAPS/ TexCAPS⁸, el cLDL basal no tuvo valor predictivo de la incidencia de episodios coronarios, mientras que sí lo tuvieron el cHDL y los cocientes CT/ cHDL y cLDL/ cHDL, ambos con mayor significación estadística que el cHDL por regresión logística ajustada; en el grupo de tratamiento activo, sólo los cambios de la Apo B y del cociente Apo B/ Apo A-I, que equivale en gran medida al cociente cLDL/ cHDL, fueron predictores de la reducción del riesgo. El cociente CT/ cHDL inicial también tuvo mayor valor predictivo que el resto de parámetros lipídicos en el grupo control del estudio 4S⁹; los cambios inducidos por el tratamiento en ese cociente fueron los mejores predictores del riesgo en el grupo que recibió simvastatina, calculándose una diferencia de riesgo del 17,6% por cada reducción en una unidad del cociente.

En 2 estudios angiográficos en los que se utilizó la colestiramina como fármaco hipolipemiante^{41,42}, los cambios de los cocientes CT/ cHDL o cLDL/ cHDL fueron los únicos predictores independientes del beneficio observado en las estenosis coronarias. La capacidad predictiva de los cocientes en ese tipo de estudios también se apoya en datos que indican que el aumento del cHDL se asocia a un efecto independiente en la regresión⁴³, y que el tratamiento combinado con fármacos hipolipemiantes que disminuyen el cLDL o aumentan el cHDL más que la monoterapia se asociaría a una regresión neta, en comparación con la monoterapia, la cual sólo frenaría la progresión. En un metaanálisis de los estu-

dios de seguimiento de la aterosclerosis coronaria con ecografía intraarterial en pacientes tratados con estatinas, el cociente Apo B/ Apo A-I y el cociente cHDL/ cLDL fueron predictor potentes de los cambios en la carga ateromatosa⁴⁴. En este análisis queda claramente reflejado que el aumento del cHDL y de la Apo A-I es fundamental, igual que el descenso del cLDL y de la Apo B, para frenar la progresión de la aterosclerosis coronaria.

Al menos en prevención secundaria, el poder predictivo de los cocientes respecto al beneficio de la intervención es generalizable a países con una prevalencia menor de enfermedad coronaria, como España. En una cohorte de 882 pacientes coronarios incluidos en el Programa de Prevención Secundaria del Hospital de Bellvitge a los que se controló durante un período medio de 34 meses, los que alcanzaron el objetivo terapéutico fijado, es decir, un valor del cociente cLDL/ cHDL < 3,7, o lo disminuyeron ≥ 15% vieron reducido su riesgo de hospitalización por enfermedad cardiovascular y de muerte a menos de la mitad en comparación con los que no lograron este objetivo. Entre los distintos factores de riesgo lipídicos y no lipídicos, alcanzar el objetivo terapéutico del cociente cLDL/ cHDL fue el que tuvo mayor poder predictivo de una evolución favorable en el análisis de regresión múltiple ajustado para los posibles factores de confusión⁴⁵.

¿Qué nos aportan los cocientes lipoproteicos sobre otras variables de riesgo convencionales?

Los factores de riesgo cardiovascular clásicos, como edad, sexo, tabaco, diabetes mellitus, hipertensión arterial, aumento de cLDL y descenso de cHDL, han sido ampliamente estudiados y establecidos como factores independientes de riesgo cardiovascular. Se han estudiado muchas otras variables predictoras, como la concentración plasmática de triglicéridos, apo B, lipoproteína (a) (Lp(a)), homocisteína, PCR y otras. Independientemente, los cocientes lipoproteicos CT/ cHDL y cLDL/ cHDL tienen un gran interés como importantes predictores de enfermedad cardiovascular.

Las guías de recomendaciones en dislipemias se basan en los valores de cLDL; sin embargo, otros parámetros, como colesterol no-HDL, apo B y el índice CT/ cHDL, son mejores predictores de riesgo cardiovascular que el cLDL y no se han incluido⁴⁶.

El uso beneficioso de estos índices como importantes predictores del riesgo cardiovascular se basan en múltiples estudios epidemiológicos que han demostrado que estos índices (CT/ cHDL y cLDL/ cHDL) tiene una correlación mayor con la ECV y, por ello, son mejores predictores de la enfermedad cardiovascular que los parámetros lipídicos simples^{5,32,47}.

En un estudio con 32.826 mujeres menopáusicas⁴⁸ con un seguimiento de 8 años, y tras ajustar por edad, tabaco, valores de PCR, homocisteína, índice de masa corporal, historia familiar, diabetes mellitus, hipertensión arterial, actividad física y consumo de alcohol, encontraron un riesgo relativo (RR) de enfermedad cardiovascular (IC del 95%), de 0,6 (0,5-0,8) para el cHDL; 1,3 (1,0-1,5) para los valores de TG; 1,4 (1,1-1,7) para cLDL; 1,7 (1,4-2,1) para la concentración de apo B; 1,6 (1,3-1,9) para colesterol no-HDL; 1,5

(1,3-1,9) para el índice cLDL/ cHDL; 1,6 (1,3-1,9) para el índice CT/ cHDL. Por ello, el índice CT/ cHDL es un buen índice predictivo de riesgo cardiovascular e independiente de otros factores.

En un estudio retrospectivo con seguimiento de 20 años de 1.439 varones y 2.812 mujeres con enfermedad cardiovascular⁴⁹, el riesgo cardiovascular aumentó en relación con los valores de CT/ cHDL, independientemente del valor de CT o cLDL. En varones, el RR para el quintil 5 sobre el 1 del cLDL fue de 1,85, mientras que del quintil superior sobre el inferior del CT/ cHDL fue de 2,9. En mujeres no se encontró esta diferencia de riesgo cardiovascular entre cLDL y CT/ cHDL. Tras estos datos, los autores concluyen que en varones con cLDL elevado no tienen que ser tratados agresivamente si el índice CT/ cHDL es bajo, y viceversa, las elevaciones modestas de cLDL deben tratarse de forma más agresiva si el índice CT/ cHDL es alto. Estos datos indican que los índices CT/ cHDL son un magnífico predictor de riesgo cardiovascular y son un buen parámetro para decidir en cada situación la intensidad y necesidad de intervención terapéutica.

Otros autores⁵⁰, al estudiar a individuos con enfermedad arterial periférica, han demostrado la importancia del índice CT/ cHDL en la predicción de la enfermedad arteriosclerótica en esta localización. Después de estudiar a una cohorte de 2.265 individuos seguidos durante 5 años, se encontró que la progresión de la enfermedad estaba relacionada significativamente con el hábito de fumar, el índice CT/ cHDL, y los valores plasmáticos de Lp(a) y PCR.

En un análisis de los datos del Framingham Heart Study and the Coronary Primary Prevention Trial⁵¹, se encontró que el cLDL y los índices CT/ cHDL y cLDL/ cHDL son buenos predictores de enfermedad cardiovascular. Pero, para estudiar los cambios vasculares y el riesgo cardiovascular tras intervención, los valores de ambos índices son mejores predictores de reducción de enfermedad cardiovascular que el CT o cLDL. Por ello, deberían incorporarse estos índices en la valoración del riesgo vascular y en la disminución de este riesgo tras intervención terapéutica.

Tenemos datos para pensar que estos índices lipoproteicos —fundamentalmente el CT/ cHDL, ya que se basa en la relación de 2 valores medidos directamente en el laboratorio clínico, que nos indican de la relación o proporción entre la fracción lipídica aterogénica y la antiaterogénica— tienen un poder estadístico predictivo de enfermedad cardiovascular y disminución del riesgo cardiovascular tras intervención superior a los parámetros lipídicos clásicos y deberían utilizarse en la práctica clínica habitual. Con la finalidad de identificar el “mejor” índice lipoproteico, hay un contraste interesante entre el uso de los puntos de corte⁴⁶ y los quintiles⁵⁰. Ello debe tenerse en cuenta, ya que mientras el uso de los puntos de corte pueden proporcionar información clínica relevante, en relación con la comparación de índices, sería más lógico utilizar quintiles a nivel de cohorte/ población.

Conclusiones y recomendaciones

Los valores de cLDL han constituido la piedra angular del riesgo de enfermedad cardiovascular y el principal objetivo

para el tratamiento. De todas formas, la información disponible actualmente indica que los índices CT/ cHDL y cLDL/ cHDL constituyen indicadores de riesgo con un valor predictivo superior al de los parámetros aislados utilizados de forma independiente, y muy especialmente el primero. Ambos índices pueden considerarse similares, habida cuenta de que las dos terceras partes del colesterol plasmático se encuentran en las LDL y, por tanto, hay una correlación estrecha entre CT y cLDL. La capacidad predictiva de los cocientes se apoya en datos que indican que el aumento del cHDL se asocia, de forma más prevalente, a la regresión de la placa, mientras que el descenso de cLDL frenaría la progresión.

Ambos cocientes predicen un riesgo cardiovascular mayor ante un amplio margen de concentraciones de colesterol. Sin embargo, cuando no se dispone de una medida fiable para estimar el cLDL, por ejemplo en casos de hipertrigliceridemia, es preferible utilizar el cociente CT/ cHDL. Ello es particularmente interesante en los pacientes con características de síndrome metabólico.

La Apo B constituye la mayor parte del contenido proteico de las LDL, lo mismo que la Apo A-I lo es de las HDL, incluso como parámetros sometidos a menor grado de variación. En consecuencia, el cociente Apo B/ Apo A-I es también de gran valor a la hora de detectar el riesgo aterogénico y, frecuentemente, superior a la relación CT/ cHDL y cLDL/ cHDL.

Nosotros sugerimos que en las recomendaciones futuras para el diagnóstico y el tratamiento de la dislipemia, incluidos los instrumentos para el cálculo del riesgo cardiovascular o las guías de actuación, se incorporen los índices lipoproteicos con mayor poder predictor y que, a la luz de los resultados, no son otros que los que incluyen el cHDL. Mientras, proponemos que los cocientes lipoproteicos se calculen de forma sistemática en la evaluación de las enfermedades lipídicas aterogénicas, especialmente las caracterizadas por un incremento en los valores de triglicéridos plasmáticos.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004;364:937-52.
2. Superko HR, King S III. Lipid management to reduce cardiovascular risk: a new strategy is required. Circulation. 2008;117:560-8.
3. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. J Am Coll Cardiol. 2005;46:158-65.
4. Ascaso J, González Santos P, Hernández Mijares A, Mangas Rojas A, Masana L, Millán J, et al. Management of dyslipidemia in the metabolic syndrome. Recommendations of the Spanish HDL Forum. Am J Cardiovasc Drugs. 2007;7:39-58.

5. Kinosian B, Glick H, Garland G. Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks by levels and ratios. *Ann Intern Med.* 1994;121:641-7.
6. Gotto AM, Assmann G, Carmena R, Davignon J, Fernández-Cruz A, Fruchart JC, et al. The ILIB lipid handbook for clinical practice: blood lipids and coronary heart disease. 2d ed. New York: International Lipid Information Bureau; 2000. p. 52,53,201.
7. Genest J, Frohlich J, Fodor G, McPherson R (the Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemias). Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease: 2003 update. *CMAJ.* 2003; 169:921-4.
8. Pintó X, Ros E. Lípidos séricos y predicción del riesgo cardiovascular: importancia de los cocientes colesterol total/colesterol HDL y colesterol LDL/colesterol HDL. *Clin Invest Arterioscl.* 2000;12:267-84.
9. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Manttari M, Heonen OP, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation.* 1992;85:37-45.
10. Criqui MH, Golom BA. Epidemiologic aspects of lipid abnormalities. *Am J Med.* 1998;105(Suppl 1A):48S-57S.
11. Pintó X, Ros E. Lípidos séricos y predicción del riesgo cardiovascular: importancia de los cocientes colesterol total/colesterol HDL y colesterol LDL/colesterol HDL. *Clin Invest Arterioscl.* 2000;12:267-84.
12. Walldius G, Junger I, Aastveit A, Holme I, Furberg CD, Sniderman AD. The apoB-apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between the plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42:1355-63.
13. Sniderman AD, Junger I, Holme I, Aastveit A, Walldius G. Errors that result from using the apoB/apoA-I ratio to identify the lipoprotein-related risk of vascular disease. *J Intern Med.* 2006; 259:455-61.
14. Walldius G, Junger I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy – a review of evidence. *J Intern Med.* 2006;259:493-519.
15. Holme I, Aastveit AH, Junger I, Walldius G. Relationships between lipoprotein components and risk of myocardial infarction: age, gender and short versus longer follow-up periods in the Apolipoprotein Mortality Risk study (AMORIS). *J Intern Med.* 2008;264:30-8.
16. Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein A1, the apolipoprotein B/A1 ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med.* 2006;259:481-92.
17. Dobiásová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/ HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FERHDL). *Clin Biochem.* 2001;34:583-8.
18. Dobiásová M. Atherogenic index of plasma [Log (triglycerides/ HDL-cholesterol)]: theoretical and practical implications. *Clin Chem.* 2004;50:1113-5.
19. Vega GL, Beltz WF, Grundy SM. Low density lipoprotein metabolism in hypertriglyceridemic and normolipidemic patients with coronary heart disease. *J Lipid Res.* 1985;26:115-26.
20. Furuya D, Yagihashi A, Nasu S, Endoh T, Nakamura T, Kaneko R, et al. LDL particle size by gradient-gel electrophoresis cannot be estimated by LDL-cholesterol/ apolipoprotein B ratios. *Clin Chem.* 2000;46:1202-3.
21. Sniderman AD, St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, Despres JP, Lamarche B. Concordance/ discordance between plasma apolipoprotein B levels and the cholesterol indexes of atherosclerotic risk. *Am J Cardiol.* 2003;91:1173-7.
22. Rader DJ, Davidson MH, Caplan RJ, Pears JS. Lipid and apolipoprotein ratios: association with coronary artery disease and effects of rosuvastatin compared with atorvastatin, pravastatin, and simvastatin. *Am J Cardiol.* 2003;91(Suppl):20C-24C.
23. Castelli WJ, Garrison RJ, Wilson PWF, Abbot RD, Kannel WB, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA.* 1986;256: 2835-8.
24. Grover SA, Palmer CS, Coupall L. Serum lipid screening to identify high risk individuals for coronary death. The results of the Lipid Research Clinics prevalence cohort. *Arch Intern Med.* 1994;154:679-84.
25. Assmann G, Schulte H, Funke H, Von Eckardstein A, Seedorf U. The Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study: Identification of high-risk individuals for myocardial infarction and the role of HDL. En: Miller NE, editor. *High density lipoproteins and atherosclerosis II.* Elsevier: Amsterdam; 1989. p. 51-65.
26. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J.* 1998;19(Supl A):A2-A11.
27. The West of Scotland Coronary Prevention Study Group Baseline risk factors and their association with outcome in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Am J Cardiol.* 1997; 79:756-62.
28. Gotto A, 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 event in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/ TexCAPS). *Circulation.* 2000;101:477-84.
29. Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Kjekhsus 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 Study (4S). *Circulation.* 1998;97:1453-60.
30. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation.* 1991;83:356-62.
31. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk.* 1996;3:213-9.
32. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, Blanche PJ, Holl LG, Sacks FM, et al. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA.* 1996;276:882-8.
33. 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.
34. Hong MK, Romm PA, Reagan K, Green CE, Rackley CE. Usefulness of the total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio in predicting angiographic coronary artery disease in women. *Am J Cardiol.* 1991;68:1646-50.
35. Nielsen NE, Olsson AG, Swahn E. Plasma lipoprotein particle concentrations in postmenopausal women with unstable coronary artery disease. Analysis of diagnostic accuracy using receiver operating characteristics. *J Intern Med.* 2000;247:43-52.
36. Frontini MG, Srinivasan SR, Xu J-H, Tang R, Bond MG, Berenson G. Utility of Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Versus Other Lipoprotein Measures in Detecting Subclinical Atherosclerosis in Young Adults (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol.* 2007;100:64-8.
37. Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, Castro Cabezas M, Chapman MJ, Couture P, et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. *J Intern Med.* 2006;259:247-58.
38. Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH, McNamara JR, Sullivan L, Keyes MJ, et al. Clinical utility of different lipid measures for

- prediction of coronary heart disease in men and women. *JAMA*. 2007;298:776-85.
39. Van der Steeg WA, Boekholdt SM, Stein EA, El-Harchaoui K, Stroes ES, Sandhu MS, et al. Role of the apolipoprotein B-apolipoprotein A-I ratio in cardiovascular risk assessment: a case-control analysis in EPIC-Norfolk. *Ann Intern Med*. 2007;146:640-8.
40. Juonala M, Viikari JS, Kähönen M, Solakivi T, Helenius H, Jula A, et al. Childhood levels of serum apolipoproteins B and A-I predict carotid intima-media thickness and brachial endothelial function in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:293-9.
41. Brensike JE, Levy RL, Kelsey SF, Passamani ER, Richardson JM, Loh IK, et al. Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary arteriosclerosis: results of the NHLBI type II coronary intervention study. *Circulation*. 1984;69:313-24.
42. Watts GF, Lewis B, Brunt JNH, Lewis ES, Coltart DJ, Smith LDR, et al. Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St. Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet*. 1992;339:563-9.
43. Brown BG, Fuster V. Impact of management in stabilization of coronary disease. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, editors. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 191-205.
44. Nichols AV, Tuzcu EM, Spahic I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, et al. Statins, High-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA*. 2007;297:499-508.
45. Pintó X, Meco JF, Corbella E, Figueras R, Pallarés C, Esplugas E, et al. Programa de Prevención Secundaria de la Arteriosclerosis de un hospital universitario. Resultados y factores predictivos del curso clínico. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:768-72.
46. Hsia SH, Pan D, Berookim P, Lee ML. A population-based, cross-sectional comparison of lipid-related indexes for symptoms of atherosclerotic disease. *Am J Cardiol*. 2006;98:1047-52.
47. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA*. 2001;285:2481-5.
48. Shai I, Rimm EB, Hankinson SE, Curhan G, Manson J, Rifai N, et al. Multivariate assessment of lipids parameters as predictors of coronary heart disease among postmenopausal women: potential implications for clinical guidelines. *Circulation*. 2004;110:2824-30.
49. Nam BH, Kannel WB, D'Agostino RB. Search for an optimal atherogenic lipid risk profile: from the Framingham Study. *Am J Cardiol*. 2006;97:372-5.
50. Mounier-Vehier C, Stephan D, Aboyans V, Beregi JP, Lacroix P, Leger P, et al. MA; Groupe vasculaire (SFC-Societe française de medecine vasculaires. The best of vascular medicine in 2006. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2007;100:47-55.
51. Natarajan S, Glick H, Criqui M, Horowitz D, Lipsitz SR, Kinosian B. Cholesterol measures to identify and treat individuals at risk for coronary heart disease. *Am J Prev Med*. 2003;25:50-7.