

Concentraciones séricas de las apolipoproteínas A-I y B en una población de la Comunidad Valenciana: su utilidad para valorar el colesterol como factor de riesgo cardiovascular

J. Villar Serrano, R. Server Huertas y M. Bretó Gilabert

Departamento de Biopatología Clínica. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Fundamento. Las apolipoproteínas A-I (apo A-I) y B (apo B) se han utilizado para evaluar el riesgo cardiovascular. En el presente estudio se han determinado las concentraciones séricas de apo A-I y apo B en una población de la Comunidad Valenciana. Además, se han calculado los puntos de corte, la sensibilidad y la especificidad de los mismos y el cociente apo B/apo A-I correspondientes a los valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) utilizados como "límite deseable" y "de riesgo alto".

Pacientes y método. Un total de 611 individuos, 296 varones y 315 mujeres, fueron seleccionados aleatoriamente a partir de una población de 812 individuos remitidos al Hospital Universitario La Fe de Valencia, para estudio del perfil lipídico entre enero de 1998 y diciembre del 2000.

Resultados. Las concentraciones de apo A-I y B fueron, respectivamente, $138,8 \pm 18,8$ (media \pm DE) y $102,3 \pm 14,1$ mg/dl en varones y $153,7 \pm 21,5$ y $107,5 \pm 16$ mg/dl en mujeres. La correlación obtenida entre la apo A-I y cHDL ($r = 0,54$; $p < 0,001$) y entre apo B y cLDL ($r = 0,89$; $p < 0,001$) fue menor que la calculada entre la apo B y colesterol no-HDL ($r = 0,93$; $p < 0,001$). Los puntos de corte calculados fueron: para el "límite deseable", apo B $< 105,7$ mg/dl (sensibilidad del 87% y especificidad del 81%) y para el "riesgo alto", apo B $> 127,4$ mg/dl (sensibilidad del 76% y especificidad del 90%) y apo A-I $< 113,88$ mg/dl (sensibilidad del 78% y especificidad del 68%). El índice apo B/apo A-I calculado fue: como "límite

deseable" $< 0,91$ (sensibilidad del 82% y especificidad del 92%) y para el "riesgo alto" $> 1,12$ (sensibilidad del 79% y especificidad del 82%), y cuyos valores de sensibilidad y especificidad fueron muy similares a los obtenidos para la ratio colesterol total/cHDL ("límite deseable": sensibilidad del 81% y especificidad del 86%; "riesgo alto": sensibilidad del 80% y especificidad del 84%).

Conclusiones. Las apolipoproteínas A-I y B son una alternativa estandarizada y con una buena exactitud analítica para evaluar el riesgo cardiovascular, siendo de especial utilidad práctica en aquellas situaciones, como la hipertrigliceridemia, en las que hay una alteración en la proporción relativa de las lipoproteínas plasmáticas.

Palabras clave:

Colesterol. Lipoproteínas. Apolipoproteína A-I. Apolipoproteína B.

SERUM LEVELS OF APOLIPOPROTEINS A-I AND B IN A POPULATION SAMPLE OF THE COMUNIDAD VALENCIANA: UTILITY FOR ASSESSMENT OF CARDIOVASCULAR RISK

Background. The serum level of apolipoproteins A-I (apo A-I) and B (apo B) have been used in the evaluation of cardiovascular risk. In the present study, the serum concentrations of apo A-I and apo B have been determined in a population of Comunidad Valenciana. Furthermore, cut-off concentrations, its sensitivity (SN) and specificity (SP) and the apo B/apo A-I ratio corresponding to LDL-cholesterol and HDL-cholesterol values used as "desirable limit" and "high risk" have been also calculated.

Correspondencia: Dr. J. Villar Serrano.
Departamento de Biopatología Clínica.
Hospital Universitario La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia.
Correo electrónico: jvschm@teleline.es

Patients and method. A total of 611 subjects, 296 males and 315 females, were randomly selected from a population referred for lipid studies to the Hospital Universitario La Fe of Valencia between January of 1998 and December 2000.

Results. The serum concentrations of apo A-I and apo B were (mean \pm SD) 138.8 ± 18.8 and 102.3 ± 14.1 mg/dl in males, and 153.7 ± 21.5 and 107.5 ± 16 mg/dl in females. The correlations between apo A-I and HDL-cholesterol ($r = 0.54$; $p < 0.001$) and between apo B and LDL-cholesterol ($r = 0.89$; $p < 0.001$) were lower than the correlation between apo B and non-HDL-cholesterol ($r = 0.93$; $p < 0.001$). Cut-off concentrations obtained were: "desirable", apo B < 105.7 mg/dl (SN = 87% and SP = 81%) and "high risk", apo B > 127.4 mg/dl (SN = 76% and SP = 90%) and apo A-I < 113.88 mg/dl (SP = 78% and SP = 68%). The "desirable" apo B/apo A-I ratio was < 0.91 (SN: 82% and values: 92%) and the "high risk" ratio was > 1.12 (SN: 79% and SP: 82%), with sensitivity and specificity values similar to those obtained for the total cholesterol/HDL-cholesterol ratio ("desirable": SN = 81% and SP = 86%; "high risk": S = 80% and E = 84%).

Conclusions. The measurement of apos A-I and B are a standardized alternative that has a good analytical accuracy to evaluate situations such as cardiovascular risk. These measures are of practical interest in situations such as hypertriglyceridemia when the relative proportions of serum lipoproteins are altered.

Key words:

Cholesterol. Lipoproteins. Apolipoprotein A-I. Apolipoprotein B.

Introducción

La arteriosclerosis es un proceso multifactorial estrechamente relacionado con la etiología de la enfermedad cardiovascular ateromatosa. En España, esta enfermedad constituye la principal causa de muerte, por lo que diversos estudios inciden en la importancia de prevenir y controlar los factores de riesgo cardiovascular^{1,2}. La implicación del colesterol en esta enfermedad ha sido ampliamente demostrada, asociándose el incremento del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) o la disminución del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL). En este sentido, las apolipoproteínas A-I (apo A-I) y B (apo B) también han sido evaluadas, sin embargo su utilidad es controvertida³. En el presente trabajo hemos determinado las concentraciones plasmáticas

de la apo A-I y B y la relación con sus lipoproteínas plasmáticas. Para valorar su utilidad práctica en el riesgo cardiovascular hemos calculado los puntos de corte de la apo A-I, apo B y del cociente apo B/apo A-I correspondientes a los valores de cLDL y cHDL considerados como "límite deseable" y "de riesgo alto", así como la sensibilidad y especificidad de dichos puntos de corte.

Pacientes y método

El estudio se ha realizado en 611 individuos, 296 varones y 315 mujeres, seleccionados de forma aleatoria a partir de una población de 812 personas pertenecientes al área sanitaria del Hospital Universitario La Fe de Valencia, remitida a la Unidad de Lípidos entre mayo de 1998 y diciembre del 2000. En la primera consulta, los individuos fueron informados del propósito del presente estudio y, tras su consentimiento, fueron citados para realizar la extracción de sangre mediante venopunción, previo ayuno mayor o igual a 12 h. El colesterol total (CT), cHDL y triglicéridos fueron cuantificados por métodos enzimáticos colorimétricos y las apo A-I y B mediante inmunonefeloimetría, en el analizador Opera® (Bayer). El cHDL fue determinado de forma indirecta de acuerdo con el método descrito por Assmann et al⁴. El cLDL fue calculado mediante la fórmula de Friedewald-Fredickson siempre y cuando la concentración de triglicéridos fuera igual o inferior a 300 mg/dl⁵. El colesterol no-HDL fue definido como la diferencia entre el CT y el cHDL. En todas las determinaciones, el coeficiente de variación intra e interensayo fue inferior al 5%. La muestra estudiada fue estratificada en 5 grupos etarios (10-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-60 años) y según el sexo para cada grupo de edad.

Para establecer la utilidad de las apo A-I y B como indicadores de riesgo cardiovascular se determinaron las concentraciones, o puntos de corte, de las apolipoproteínas correspondientes a las concentraciones de cLDL y cHDL definidas como "límite deseable" (cLDL ≤ 130 mg/dl) y "de riesgo alto" (cLDL ≥ 160 mg/dl; cHDL ≤ 35 mg/dl) por el National Cholesterol Education Program (NCEP)⁶. Los puntos de corte fueron calculados según el método descrito en el estudio de Framingham^{7,8} y la sensibilidad y especificidad de los mismos de acuerdo con el método utilizado en el estudio NHANES III³.

Para el cociente apo B/apo A-I, los puntos de corte fueron obtenidos para una sensibilidad y especificidad máxima calculadas mediante curva ROC. A su vez, los valores de apo B/apo A-I obtenidos fueron comparados con los respectivos valores del índice CT/cHDL considerados como "límite deseable" (CT/cHDL $< 3,9$) y "de riesgo alto" (CT/cHDL $> 4,5$)⁹.

Los valores de apo A-I y B fueron expresados como valor medio y desviación estándar. La distribución de las apolipoproteínas fue determinada mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Para estimar las diferencias significativas entre sexos fue utilizada la prueba de la t de Student. La relación de las apo A-I y B con la edad fue estudiada mediante el test de linealidad de la variancia. Las variables cuantitativas fueron comparadas mediante el análisis de correlación de Pearson. En todos los casos, el nivel de significación acordado fue $\alpha = 0,05$.

Resultados

Las concentraciones séricas de apo A-I y B obtenidas pusieron de manifiesto una distribución normal en la población analizada ($p < 0,001$). Los valores medios de apo A-I y B para cada grupo etario y

Tabla 1. Concentraciones plasmáticas de las apolipoproteínas A-I y B

Grupo etario (años)	N.º	Apo A-I mg/dl (media ± DE)	Apo B mg/dl (media ± DE)	Cociente apo B/apo A-I
Varones				
10-19	42	129,8 ± 20,8	78,5 ± 9,2	0,60
20-29	68	147,5 ± 17,8	98,4 ± 18,1	0,67
30-39	66	127,0 ± 16,5	110,6 ± 24,8	0,87
40-49	60	156,1 ± 19,4	125,5 ± 20,0	0,80
50-60	60	135,8 ± 17,5	116,7 ± 12,5	0,86
Total	296	138,8 ± 18,8	102,3 ± 14,1	0,73
Mujeres				
10-19	52	108,9 ± 23,8	76,2 ± 12,1	0,69
20-29	72	155,4 ± 16,6	86,5 ± 13,3	0,55
30-39	64	160,9 ± 22,2	104,9 ± 22,2	0,65
40-49	67	164,4 ± 27,0	122,1 ± 22	0,74
50-60	60	162,7 ± 26,1	135,8 ± 24	0,83
Total	315	153,7 ± 21,5	107,5 ± 16	0,70

Tabla 2. Sensibilidad y especificidad para los puntos de corte de las apolipoproteínas B y A-I

LDL (mg/dl)	Apo B		
	Punto de corte mg/dl	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Deseable (< 130)	< 105,7	87	81
Riesgo alto (> 160)	> 127,4	76	90
HDL (mg/dl)	Apo A-I		
	Punto de corte mg/dl	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Riesgo alto (< 35)	< 113,9	78	68

sexo se encuentran reflejados en la tabla 1. En ambos sexos, las variaciones de las concentraciones de apo A-I con respecto a la edad no fueron estadísticamente significativas. En los varones se observó una fluctuación característica con valores medios mínimos en el primer, tercer y quinto grupos etarios y máximos en el segundo y cuarto grupos. En las mujeres, éstos se incrementaron desde los 10 hasta los 49 años, estabilizándose en el siguiente grupo etario. Por el contrario, las variaciones de la apo B con la edad fueron significativas ($p < 0,05$), si bien en los varones esta apoproteína aumentó hasta la década de los 40-49 años, disminuyendo en los individuos de 50-60 años, mientras que en las mujeres se incrementó gradualmente con la edad, salvo en la década de los 40-49 años, donde se observa un aumento más pronunciado.

Con respecto al sexo, en los varones las concentraciones de apo A-I y B fueron inferiores a las observadas en las mujeres, con una diferencia entre sexos del 10,7% en la apo A-I y del 5,1% en la apo B. Sin embargo, estas diferencias solamente fueron significativas para la apo A-I (138,8 mg/dl en los varones y 153,7 mg/dl en las mujeres; $p < 0,001$). El

cociente apo B/apo A-I fue muy similar para ambos sexos (0,73 en varones y 0,70 en mujeres; NS). Al comparar las apoproteínas y sus respectivas lipoproteínas, las correlaciones halladas fueron positivas y significativas, aunque el nivel de correlación fue menor entre la apo A-I y cHDL ($r = 0,54$; $p < 0,001$) que entre la apo B y el cLDL ($r = 0,89$; $p < 0,001$), aumentando éste si se compara la apo B con el colesterol no-HDL ($r = 0,93$; $p < 0,001$).

Los puntos de corte, sensibilidad y especificidad de la apo A-I y apo B para los valores de cHDL y cLDL definidos por el NCEP se encuentran recogidos en la tabla 2. Al comparar el cociente apo B/apo A-I con el CT/cHDL, la sensibilidad y especificidad de ambos índices lipídicos pone de manifiesto unos porcentajes similares, tanto para los valores "deseables" como para los de "riesgo alto" de cLDL y cHDL (tabla 3).

Discusión

Las apolipoproteínas A-I y B son los constituyentes proteicos mayoritarios de las lipoproteínas plasmáticas HDL y LDL, respectivamente. Hasta hace pocos años, su utilidad como valor predictivo

Tabla 3. Sensibilidad y especificidad de los índices lipídicos apo B/apo A-I y CT/cHDL para los puntos de corte considerados en el riesgo cardiovascular

Límite	apo B/apo A-I		
	Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Deseable	< 0,91	82	92
Riesgo alto	> 1,11	79	82
Límite	CT/cHDL		
	Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Deseable	< 3,9	81	86
Riesgo alto	> 4,5	80	84

del riesgo cardiovascular ha sido limitada debido fundamentalmente a la falta de estandarización necesaria para garantizar la reproducibilidad de los resultados³. En el presente estudio, las concentraciones medias de apo A-I y B son similares en mujeres e inferiores en varones a las descritas en España por el estudio DRECE (en mujeres, apo A-I: 157 mg/dl y apo B: 104 mg/dl; en varones, apo A-I: 148 mg/dl y apo B: 113 mg/dl)¹. Con respecto a otros estudios realizados en España, los valores medios de apo A-I son, tanto en varones como en mujeres, similares a los descritos en otras series, mientras que la apo B presenta cierta variabilidad en ambos sexos^{2,10}. En comparación con otros países desarrollados, las concentraciones de apo A-I revelan pequeñas diferencias^{7,10-12}. Al igual que ocurre en España, las concentraciones medias de apo B son más variables, con valores comprendidos entre 96 y 122 mg/dl en mujeres^{8,13} y entre 121 y 131 mg/dl en varones^{12,13}. En las mujeres, las concentraciones de apo A-I y B son mayores que en los varones, pero estas diferencias son significativas sólo para la apo A-I, en contraposición con otros estudios en los cuales la significación estadística se demostró para ambas apolipoproteínas^{7,8,12}. No obstante, esta diferencia de concentración no implica un mayor riesgo aterogénico en mujeres, puesto que el cociente apo B/apo A-I presenta valores similares en ambos sexos. Con respecto a la edad, consideramos la apo A-I como un parámetro independiente, mientras que la apo B es un factor dependiente de la edad, tanto en las mujeres como en los varones.

En los últimos años se han utilizado varios métodos para calcular los puntos de corte de la apo A-I y B correspondientes a los valores de cHDL y cLDL considerados como de "riesgo alto" o "límite deseable"^{3,7,8,12}. De entre ellos, en el presente estudio hemos utilizado los criterios aplicados en el estudio de Framingham^{7,8}. No obstante, las concen-

traciones calculadas son similares a las obtenidas en previos estudios^{3,12}, independientemente del método utilizado para su cálculo. La apo A-I y B han sido consideradas como parámetros independientes predictores del riesgo cardiovascular; sin embargo, estudios previos concluyen que la determinación de estas apolipoproteínas no supone ninguna ventaja en comparación con los parámetros lipídicos habitualmente utilizados¹³. En este estudio hemos calculado los puntos de corte de la apo A-I y B y la sensibilidad y especificidad de los mismos, detectándose unos valores aceptables en el contexto del laboratorio, aunque serían más cuestionables en la práctica clínica. Así, en individuos con un riesgo cardiovascular alto (cLDL > 160 mg/dl), la apo B presenta unos valores de sensibilidad y especificidad del 90 y del 76%, respectivamente y, por tanto, la utilidad de esta apolipoproteína como indicador predictivo del riesgo cardiovascular implicaría un 10% de falsos positivos y un 24% de falsos negativos. En nuestra opinión, estos resultados se justificarían por las limitaciones intrínsecas derivadas del cálculo y determinación de cLDL y cHDL. No obstante, hemos de constatar que el cociente apo B/apo A-I refleja unos valores de sensibilidad y especificidad muy similares a los de la ratio CT/cHDL, tanto en el "límite deseable" (apo B/apo A-I: S = 82% y E = 92%; CT/cHDL S = 81% y E = 86%) como en aquellos individuos con "riesgo alto" (apo B/apo A-I: S = 79% y E = 82%; CT/cHDL S = 80% y E = 84%).

Por último, la relación entre la apo B y el colesterol no-HDL puso de manifiesto un coeficiente de correlación ($r = 0,93$) mayor que el obtenido entre la apo B y el cLDL ($r = 0,89$). Este resultado y la validez del colesterol no-HDL frente al cLDL como indicador de riesgo cardiovascular descrita por otros autores^{14,15} hace pensar en la apo B como una estimación más correcta de las lipoproteínas aterogénicas. Este hecho se explicaría fundamentalmen-

te porque cada lipoproteína aterogénica (IDL, LDL, Lp[a]) contiene una sola molécula de apo B y porque no todas las partículas de LDL tienen el mismo potencial aterogénico, ya que las LDL pequeñas densas tienen una mayor capacidad aterogénica pero contienen un porcentaje de colesterol menor que las LDL grandes¹⁵. Por ello, el valor calculado de cLDL no ponderaría correctamente el potencial aterogénico de las mismas. Para la apo A-I, al igual que en estudios previos^{3,7}, su utilidad es similar a la del cHDL pese a que esta apoproteína es cuantificada mediante una técnica analítica de mayor exactitud y precisión que la utilizada para el cHDL.

Finalmente, y por lo expuesto en el presente estudio, consideramos las apolipoproteínas A-I y B y el cociente Apo B/A-I como una alternativa estandarizada y con una buena exactitud clínica para evaluar el riesgo cardiovascular. Su determinación no requiere un período de ayuno previo a la extracción, al no estar influida por la concentración plasmática de triglicéridos³, siendo además de especial interés clínico en pacientes con hipertrigliceridemia debido a la variación en la composición relativa de las lipoproteínas producida por las concentraciones plasmáticas de triglicéridos superiores a los valores normales^{15,16}.

Bibliografía

1. Gómez-Gerique JA, Gutiérrez-Fuentes JA, Montoya MT, Porres A, Rueda A, Avellaneda A et al. Perfil lipídico de la población española: estudio DRECE (Dieta y Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en España). *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 730-735.
2. Mosquera JD, Brea AJ, Ramalle-Gómara E, Gómez Alamillo C, Márquez del Prado M, Sanz M. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en población adulta de Logroño, La Rioja. *Clin Invest Arterioscler* 2000; 12: 199-208.
3. Bachorik PS, Lovejoy KL, Carroll MD, Johnson CL. Apolipoprotein B and A-I distributions in the United States, 1988-1991: results of the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III). *Clin Chem* 1997; 43: 2364-2378.
4. Assmann G, Shrlower H, Schmitz G. Quantification of high density lipoprotein cholesterol by precipitation with fosfotungstic acid/MgCl₂. *Clin Chem* 1973; 29: 2026-2030.
5. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
6. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993; 23: 3015-3023.
7. Contois JH, McNamara JR, Lammi-Keefe CJ, Wilson PWF, Massov T, Schaeffer EJ. Reference Intervals for plasma apolipoprotein A-I determined with a standardized commercial immunoturbidimetric assay: results from the Framingham Offspring Study. *Clin Chem* 1996; 42: 507-514.
8. Contois JH, McNamara JR, Lammi-Keefe CJ, Wilson PWF, Massov T, Schaeffer EJ. Reference intervals for plasma apolipoprotein B determined with a standardized commercial immunoturbidimetric assay: results from the Framingham Offspring Study. *Clin Chem* 1996; 42: 515-523.
9. Bush TL, Riedel D. Screening for total cholesterol. Do the National Cholesterol Education Program's Recommendations detect individuals at high risk of coronary heart disease? *Circulation* 1991; 83: 1287-1293.
10. Gómez JJ, García JC, Turégano S, Hidalgo R, Fabiani F, Cruz JM. Concentraciones séricas de apo B como marcador de aterosclerosis coronaria en varones. *Clin Invest Arterioscler* 2001; 13: 63-67.
11. Leino A, Impivaara O, Kaitsaari M, Järvisalo J. Serum concentrations of apolipoprotein A-I, apolipoprotein B, and lipoprotein (a) in a population sample. *Clin Chem* 1995; 41: 1633-1636.
12. 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: 1641-1649.
13. Sweetnam PM, Bolton CH, Downs LG, Durrigton PN, MacKness MI, Elwood PC et al. Apolipoproteins A-I, A-II and B, lipoprotein (a) and the risk of ischaemic heart disease: the Caerphilly study. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 947-956.
14. 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: 1081-1086.
15. Leroux G, Lemieux I, Lamarche B, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ et al. Influence of triglyceride concentration on the relationship between lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B and A-I levels. *Metabolism* 2000; 49: 53-61.
16. Cintora H, Altman R, Scazzioa A, Cintora F, Melcon M, Machain M et al. Trigliceridemia basal y riesgo cardiovascular: 150-200 mg/dl como "rango crítico" con mayor riesgo aterogénico en individuos aparentemente sanos. *Clin Invest Arterioscler* 1999; 11: 113-120.