

**COLABORACION ESPECIAL****¿COLESTEROL CONTENIDO EN LAS LIPOPROTEINAS DE BAJA DENSIDAD O APOLIPOPROTEINA B EN LA PREDICCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR?****J. C. Vella Ramírez**

Unidad de Lípidos. Hospital "Fuente Bermeja". Burgos.

Los resultados de numerosos estudios clínicos y epidemiológicos han venido a señalar la importancia del colesterol como posible agente etiológico de las enfermedades cardiovasculares y como importante marcador del riesgo de padecerlas<sup>1-3</sup>. Dado que el colesterol es transportado en la sangre, formando parte de distintos tipos de partículas complejas denominadas lipoproteínas (que además de colesterol contienen otros tipos de lípidos y algunas proteínas características), hay que tener en cuenta que las diferentes lipoproteínas se relacionan de forma diferente con las enfermedades cardiovasculares, de tal manera que las lipoproteínas de baja densidad (LDL, del inglés light density lipoprotein) y el colesterol que ellas transportan (cLDL) se relacionan de forma especialmente intensa; con el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares<sup>1, 4-5</sup>. Por otra parte, los constituyentes proteicos de las lipoproteínas (llamados apolipoproteínas) han resultado interesantes tanto en la valoración del riesgo de padecer enfermedades coronarias<sup>4-6</sup>, como a la hora de caracterizar determinadas alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas<sup>7-9</sup>; más concretamente, la apolipoproteína B, que es la única proteína que aparece en cantidades apreciables en las LDL, podría ser un marcador bioquímico del riesgo más sensible y específico que el cLDL o el colesterol total<sup>10-12</sup>.

La medición de los niveles séricos de apolipoproteína B, hoy posible por diversos procedimientos inmunológicos como electroinmunoan lisis, enzimoimmunoanálisis, inmunodifusión radial, inmunonefelometr a, inmunturbidimetr a o radioinmunoanálisis<sup>12-13</sup>; algunos de los cuales resultan especialmente apropiados para procesar un alto número de muestras debido a sus posibilidades de automatización, resultan además suficientemente exactos y precisos, como ocurre con inmunonefelometr a e inmunturbidimetr a, cuyas imprecisiones en la medida de apolipoproteína B (tanto intra como interseriales) representan la mitad de las imprecisiones correspondientes a las medidas del cLDL; aunque las medidas de apolipoproteína B por los métodos citados podrían verse afectadas en las muestras séricas con concentraciones de triglicéridos por encima de 800 mg/dl, esto no representaría un gran obstáculo, puesto que en dichas circunstancias nos encontraríamos probablemente ante un fenotipo I de la clasificación de hiperlipemias de Fredrickson, en cuyo caso no existe riesgo cardiovascular y no es precisa la cuantificación de apolipoproteína B<sup>15</sup>. Otros aspectos importantes en relación a la apolipoproteína B, se refieren a la presencia de niveles elevados de la misma en sujetos que presentan niveles de colesterol considerados como normales<sup>7, 10</sup>, así como al mayor riesgo cardiovascular para los pacientes hipertriglicerid micos con niveles aumentados de apolipoproteína B frente a los que presenta hipertrigliceridemia únicamente<sup>7, 16</sup>, sin ol-

Correspondencia:  
Juan C. Vella Ramírez  
C/San Francisco, 21, 5. , 2.   
09003 Burgos

vidar el hecho de la posible aterogenicidad de todas las partículas lipoprotéicas que contienen apolipoproteína B-100, y que son, además de las LDL o lipoproteínas de baja densidad, las VLDL o lipoproteínas de muy baja densidad, las IDL o lipoproteínas de densidad intermedia, y la Lp (a) o lipoproteína (a), de acuerdo con los resultados de varios estudios recientes<sup>17-20</sup>.

Las recomendaciones y guías de intervención se han basado, no sólo en los niveles séricos de colesterol total, sino también en los de triglicéridos, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y cLDL<sup>21-23</sup>, en contra de las sugerencias acerca de la utilización del colesterol total como prueba única<sup>24-25</sup>. La utilización del colesterol total como prueba única, incluso en los sujetos con niveles de colesterol total por debajo de 240 mg/dl, no permitiría descartar alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas con repercusiones sobre el riesgo cardiovascular, como la hipercolesterolemia familiar poligénica, la hiperlipemia familiar combinada o la hipoalfalipoproteinemia<sup>26</sup>; además, se tipificarían como hipercolesterolémicos a un 12% de sujetos que no lo son<sup>27</sup>. Los valores de cLDL se obtienen habitualmente aplicando la fórmula de Friedewald<sup>28</sup>, la cual exige conocer los valores de cHDL y de triglicéridos, además de los de colesterol total ( $cLDL = cTotal - cHDL - Triglicéridos/5$ , en mg/dl), presupone una relación constante entre la concentración total de triglicéridos y de la del colesterol contenido en las VLDL (cVLDL), y no tiene en cuenta el colesterol contenido en la Lp(a); por otra parte las variaciones intrapersonales de los componentes de la fórmula pueden originar variaciones superiores al 20% en el valor del cLDL con ella obtenido<sup>29</sup>; ni las modificaciones de la citada fórmula ni otros intentos encaminados a resolver las limitaciones de la misma han resuelto el problema<sup>30-34</sup>, continuando con la imposibilidad de aplicarla cuando los triglicéridos superan los 300 mg/dl tal y como ha asumido el Acuerdo Español de Consenso sobre la Colesterolemia<sup>35</sup>, y con la exigencia de altos grados de precisión y exactitud en

las medidas de los elementos que componen la fórmula<sup>36</sup>. La alternativa a la aplicación de la fórmula de Friedewald consiste en la separación de las VLDL por ultracentrifugación<sup>37</sup>, pero tiene el inconveniente de precisar una ultracentrífuga, equipo del que hoy por hoy carecen la mayor parte de nuestros laboratorios, por lo que sería preferible restar del colesterol total el valor obtenido para el cHDL, después de precipitar el resto de las lipoproteínas, para obtener lo que podríamos denominar colesterol de NO-HDL (c-NO-HDL) o, más propiamente, colesterol de lipoproteínas precipitadas.

No debemos olvidar que: I. La correlación entre c-NO-HDL y apolipoproteína B es semejante a la que se da entre cLDL y apolipoproteína B<sup>38</sup>; II. La apolipoproteína B es un predictor cardiovascular más adecuado que el cLDL<sup>39</sup>; III. La apolipoproteína B puede utilizarse en la monitorización de los tratamientos dietético y farmacológico<sup>40</sup>; IV. Las funciones de las lipoproteínas dependen directamente de las proteínas (apolipoproteínas) que contienen<sup>41</sup>, habiéndose propuesto la utilización de un "perfil apolipoproteico" para caracterizar las diferentes dislipemias<sup>42</sup>; V. La medida de apolipoproteína B resulta más sensible y específica que la determinación del colesterol total para detectar niveles elevados de cLDL<sup>43</sup>, siendo deseable su utilización en programas de detección infantil de hipercolesterolemia familiar<sup>44</sup>, pues no se precisan las 12 horas de ayuno previas a la obtención de la muestra<sup>45</sup>. El único obstáculo que aún existe para la utilización de la apolipoproteína B se refiere a la estandarización, en la que se han producido notables progresos<sup>46</sup>, por lo que es previsible que en un futuro muy próximo puedan beneficiarse de su medida un gran número de pacientes, dando a los clínicos la posibilidad de emplear un elemento de diagnóstico al que tienen derecho<sup>16</sup>.

En definitiva, y hasta disponer de valores de referencia, discriminantes y deseables de apolipoproteína B, sería preferible la utilización del colesterol ligado a las lipoproteína

precipitadas (cLPP) en lugar del cLDL, al no disponer de un método digno de confianza utilizable como técnica de rutina por la mayoría de los laboratorios<sup>47</sup>; para el caso concreto del colesterol ligado a las lipoproteínas precipitadas (cLPP) basta con tener en cuenta las recomendaciones de las Sociedades Europea y Española de Artiosclerosis<sup>21,22</sup> para definir los valores deseables máximos de cLPP (cTotal — cHDL) como inferiores a 165 mg/dl.

### AGRADECIMIENTO

Se reconoce la colaboración prestada por D.<sup>a</sup> Concepción Padilla en la mecanografía del manuscrito.

### BIBLIOGRAFIA

1. Gordon T, Kannel W, Castelli W, Dawber T. Lipoproteins, cardiovascular disease and death. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1981;141:1128-31.
2. Lipid Research Clinics Program. The lipid research clinics coronary prevention trial results. *JAMA* 1984;251: 351-64.
3. NIH. Consensus Conference. Lowering blood cholesterol to prevent heart disease. *JAMA* 1985;253:2080-6 .
4. Miller NE, Hammett F, Saltissi S et al. Relation of angiographically defined coronary artery disease to plasma lipoproteins subfractions and apolipoproteins. *Br Med J* 1981;282:1741-4
5. Naito H. The association of serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins with coronary artery disease. *Ann N Y Ac Sci USA* 1985;454:230-8.
6. Vella JC. Las apolipoproteínas A1 y B como marcadores de la enfermedad coronaria. *Rev Salud Pública Castilla y León* 1987;1:175-8.
7. Sniderman AD, Wolfson C, Teng B, Franklin FA, Bachorik PS, Kwiterovich P0. Association of hyperapobetalipoproteinemia with endogenous hypertriglyceridemia and atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1982;97:833-9.
8. Alaupovic P, McConathy WJ, Fesmire J, Tavella M, Bard JM. Profiles of apolipoproteins and apolipoprotein-B-containing lipoprotein particles in dyslipoproteinemias. *Clin Chem* 1988; 34 (Suppl.B): B13-27.
9. Vella JC. Las apolipoproteínas: características y valor semiológico. *SEMER* 1988;14:251-4.
10. Sniderman A, Shapiro S, Marpole D, Skinner B, Teng B, Kwiterovich P0. Association of coronary atherosclerosis with hyperapobetalipoproteinemia (increased protein but normal cholesterol levels in human plasma low density (beta) lipoproteins). *Proc Natl Acad Sci* 1980; 77: 604- 8.
- 11a. Fruchart JC. Séparation des lipoprotéines en fonction de leur composition en apolipoprotéines. *Applications cliniques. Ann Biol clin* 1986; 44: 116-21.
- 11b. Vella JC. Parámetros lipoproteicos y enfermedad coronaria. *Análisis Clínicos* 1989; XIV: 283-7.
- 12.. Labeur C, Shepherd J, Rosseneu M. Immunological assays of apolipoproteins in plasma: methods and instrumentation. *Clin Chem* 1990; 36: 591-7.
13. Vella JC. Apolipoproteínas. En: Queraltó JM, Frey E, Panadero MT, Fuentes X, Gella FJ, eds. *Educación continuada en Química Clínica*. Barcelona: Sociedad Española de Química Clínica, 1988, pp 81-7.
14. Vella JC, Jover E. Incidencia de factores de riesgo cardiovascular en la segunda década de la vida. Estudio de Burgos. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1991; 3: 67-75.
15. Maciejko JJ. La determinación de las apolipoproteínas en la hipertrigliceridemia. *Boletín de Extractos Beckman* 1991; 5: 3-7.
16. Sniderman AD, Silbelberg J. Is it time to measure apolipoprotein B? *Arteriosclerosis* 1990; 10:665-7.
17. Seddon AM, Woolf N, La Ville A et al. Hereditary hyperlipidemia and atherosclerosis in the rabbit due to overproduction of lipoproteins: II. Preliminary report of arterial pathology. *Arteriosclerosis* 1987; 7:113-24.
18. Nordetgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Lewis B. Influx in vivo of low density, inter-

- mediate density, and very low density lipoproteins into aortic intimas of genetically hyperlipidemic rabbits. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1992; 12: 6-18.
19. Haberland ME, Fless G, Scanu AM, Fogelmann Am. Modification of Lp(a) by malondialdehyde leads to avid uptake by human monocyte-macrophages. *Circulation* 1989; 8-(suppl.II): II-163. (Abstract).
  20. Rath M, Niendorf A, Reblen T, Dietel M, Kребber H-J, Beisiegel U. Detection and quantification of lipoprotein (a) on the arterial wall of 107 coronary bypass patients. *Arteriosclerosis* 1989; 9:579- 92.
  21. Study Group European Atherosclerosis Society. The recognition and management of hyperlipidemia in adults: A policy statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 1988; 9:571-600.
  22. Carmena R, Ros E, Gómez JA et al. Recomendaciones para la prevención de la arteriosclerosis en España. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1989; 1:1-9.
  23. Vella JC, Linaje MJ, Pérez-Iñiguez B. Tratamiento farmacológico actual de las hiperlipoproteinemias. *SEMER* 1991; XVII: 775-92.
  24. Neil HAW, Mant D, Jones L, Morgan B, Mann JI. Lipid screening: Is it enough to measure total cholesterol concentration? *Br Med J* 1990; 301:584-7.
  25. Argimón JM, Fiol C, Pintó X et al. Detección inicial de las dislipemias. ¿Es eficaz la determinación aislada del colesterol total? *Med Clin (Barc)* 1991; 97:729-32.
  26. Comisión de lípidos y lipoproteínas. Estrategia para el diagnóstico de las dislipemias. *Boletín de la Sociedad Española de Química Clínica* 1991; 65:3-13.
  27. Lippi U, Graziani MS, Schinella M, Tellini U. Assessing hypercholesterolemias by total and non-high-density lipoprotein cholesterol. *Clin Chem* 1990, 36:1391 (Letter).
  28. Friedewald W, Levi R, Fredrickson D. Estimation of the concentration of LDL-cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18:499-502.
  29. Cooper GR, Myers GL, Smith SJ, Sampson EJ. Standardization of lipid, lipoprotein and apolipoprotein measurements. *Clin Chem* 1988; 34 (Suppl.B): B95-105.
  30. De Long DM, De Long ER, Wood DD, Lippel K, Rifkind BM. A comparison of the methods for the estimation of plasma low and very low density lipoprotein cholesterol. The LRC prevalence study. *J Am Med Assoc* 1986; 256:2372-7.
  31. Rao A, Parker AH, El-Sheroni NA, Babely MM. Calculation of low-density lipoprotein cholesterol with use of triglyceride/cholesterol ratios in lipoproteins compared with other calculations methods. *Clin Chem* 1988; 34:2532-4.
  32. Mainard F, Madec Y. Composition en cholestérol, phospholipids et apo B des LDL. *Ann Biol clin* 1986; 44:618-23.
  33. Mainard F, Madec Y. Are "precipitated LDL" really low density lipoproteins? *Clin Chim Acta* 1987; 162:141-6.
  34. Vella JC. Etude comparative de trois techniques de précipitation sélective pour la séparation des lipoprotéines. *L'Information Scientifique du Biologiste* 1991; 16:195-9.
  35. Comité Organizador del Acuerdo de Consenso. Acuerdo de Consenso sobre el control de la colesterolemia en España. *Hipertens Arterioscl* 1989; 2:61-7.
  36. Naito HK. Reliability of lipid, lipoprotein and apolipoprotein measurements. *Clin Chem* 1988; 34(Suppl.B):B84-94.
  37. Lipid Research Clinic Program. Manual of laboratory operations. Lipid and lipoprotein analyses. NIH Publication N.º 75-628. Washington DC: US Government Printing Office, 1974.
  38. Vella JC. Lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas en sueros normales y en sueros hiperlipémicos. *Análisis Clínicos* 1990; XV:141-6.
  39. Siekmeier R, März W, Gross W. Precipitation of LDL with sulfated polyanions: three methods compared. *Clin Chim Acta* 1988; 177:221-30 .
  40. The Apoprotein and Antibody Standardization Program Planning Committee. The

- Apoprotein and Antibody Standardization Program. *Arteriosclerosis* 1989; 9:144-5.
41. Puchois P, Alaupovic P, Fruchart JC. Mise au point sur les classifications des lipoprotéines plasmatiques. *Ann Biol clin* 1985; 43:831-40.
  42. Fruchart JC, Puchois P, Méthodes d'analyse des lipoprotéines. *Ann Biol clin* 1986; 44: 551-5.
  43. Dennison BA, Kikuchi DA, Srinivasan SR, Webber LS, Berenson GS. Measurement of apolipoprotein B as a screening test for identifying children with elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol. *J Pediatr* 1990; 117:358-63.
  44. Skovbg F, Micic S, Jepsen B et al. Screening for familial hypercholesterolaemia by measurement of apolipoproteins in capillary blood. *Arch Dis Child* 1991; 66:844-7.
  45. Hester J, Shephard MDS, Walmsley RN, White GH. Fasting specimens not required for routine measurement of plasma apolipoproteins A-I and B. *Ann Clin Biochem* 1989; 26:374-5.
  46. Marcovina SM, Albers JJ, Dati F, Ledue TB, Ritchie RF. International Federation of Clinical Chemistry Standardization Project for Measurements of Apolipoproteins A-I and B. *Clin Chem* 1991; 37:1676-82.
  47. Rifai N, Warnick R, McNamara J, Belcher JD, Grinstead GF, Frantz ID. Measurement of low-density-lipoprotein cholesterol in serum: a status report. *Clin Chem* 1992; 38:150-60.