

¿Es la apoB el mejor marcador de riesgo residual ?

El colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (**c-LDL**) ha sido el parámetro lipídico principal en la valoración del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (**ECVA**) a lo largo de las últimas décadas. Ello se justifica porque las LDL son las lipoproteínas que transportan la mayor parte del colesterol plasmático. Sin embargo, el c-LDL no incluye el colesterol de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (**LPRTG**), que son las lipoproteínas de muy baja densidad (**VLDL**) y sus partículas remanentes, y en situación postprandial se añaden también los quilomicrones y sus remanentes. Ya que las LPRTG son rápidamente catabolizadas una vez entran en el torrente sanguíneo, al colesterol de estas lipoproteínas se le define como *colesterol remanente*¹. La variable que refleja el colesterol de todas las lipoproteínas aterogénicas, es el colesterol-No HDL (**c-No HDL**). El c-No HDL indica el conjunto formado por el c-LDL y el colesterol remanente de las LPRTG, y es un predictor más preciso del riesgo de ECVA que el c-LDL², en particular en los pacientes con hipertrigliceridemia y en los que presentan trastornos asociados a ésta, como la obesidad abdominal y la diabetes, situaciones en las que, además, la

ecuación utilizada para el cálculo del c-LDL es imprecisa³. Por ello, se ha establecido que el perfil lipídico habitual, además del colesterol total, el c-LDL, el c-HDL y los triglicéridos, debe incluir el c-No HDL. El c-No HDL se obtiene mediante una operación simple y sin coste económico, que consiste en restar al valor del colesterol total el valor del c-HDL.

Por otra parte, si bien el contenido en colesterol de las lipoproteínas aterogénicas es variable, cada partícula aterogénica contiene una única molécula de apoB100 (**apoB**) y, por ello, la concentración plasmática de apoB refleja el número de partículas aterogénicas del plasma. Dependiendo de las variaciones en la concentración de c-LDL, c-no HDL y apoB, las partículas lipoproteicas aterogénicas tendrán un tamaño y un contenido en colesterol variable. Así, los individuos con unas concentraciones de c-LDL y c-No HDL elevadas, y de apoB en el intervalo de referencia, presentarán unas partículas LDL de mayor tamaño y con mayor contenido en colesterol que los individuos con una apoB elevada y unas concentraciones de c-LDL y c-no HDL dentro del intervalo de referencia. En estos últimos las LDL serán más



Dr. Xavier Pintó

Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Bellvitge-Idibell. Universitat de Barcelona. CiberObn. Fipec

pequeñas y densas, y existirá un mayor número de partículas LDL en el plasma, situación que se asocia a un mayor riesgo de ECVA. Las LDL pequeñas y densas tienen un mayor potencial aterogénico que las LDL grandes y flotantes, y, además, como se indica más adelante, el número de partículas aterogénicas que contiene el plasma sanguíneo es un mejor indicador del riesgo de ECVA y de la mortalidad por todas las causas que la concentración de c-LDL y c-No HDL². De acuerdo con lo antes expuesto, en situaciones de discordancia entre las concentraciones de c-LDL, c-No HDL y apoB, la apoB tiene un mayor poder predictivo del riesgo de ECVA que el c-No HDL

y el c-LDL. En este sentido, las dislipemias de mayor riesgo de ECVA son las que cursan con concentraciones altas de apoB, con independencia de que se manifiesten, o no, con un c-LDL o c-No HDL elevados. Aproximadamente, uno de cada 5 individuos presenta una discordancia entre los valores de c-LDL y apoB, y ello es más habitual en los pacientes que presentan trastornos relacionados con una alteración en el metabolismo de los triglicéridos⁴. En ellos, tanto el c-LDL estimado, como el obtenido por métodos directos, infravaloran la concentración global de lipoproteínas aterogénicas y el riesgo de ECVA. Así mismo, se ha descrito que un 8 - 23% de individuos muestran una discordancia entre las concentraciones de c-No HDL y apoB. En la **tabla 1** se muestran las principales características de los métodos de laboratorio para la medición de las concentraciones de c-LDL, c-no HDL y apo B (**1-A**) y los valores recomendados para el c-LDL, c-no HDL y la apoB según el grado de riesgo de ECVA (**1-B**).

Tabla 1 (A). Principales características de los métodos para la medición de las concentraciones de c-LDL, c-No HDL y apoB definidas por la EFLM

Características del método (*)	c-LDL	c-No HDL	apoB
Métodos precisos	Si	Si	Si
Independencia del método	No	No	Si
Medición sin ayuno	Si (TG<4,5mmol/L)	No	Si
Métodos ampliamente accesibles	Si	Si	Si
Costes operativos razonables	Si	Si (Sin coste adicional)	Si
Aspectos de laboratorio (**)			
Fuerte asociación con la ECVA?	Si	Si	Si
Aporta información adicional sobre los métodos existentes	(Referencia)	Si	Si
Aspectos clínicos (***)			
Superioridad sobre los métodos disponibles	(Referencia)	Si	Si
Objetivo terapéutico (riesgo modificable)	Si	Si	Si
El tratamiento orientado por el método disminuye el riesgo de ECVA	Si	Es probable	Es probable
Coste-efectividad			
El tratamiento orientado por el método disminuye el coste sanitario	Si	?	?

EFLM: European Federation of Laboratory Medicine

(*) Validez analítica: capacidad de la prueba para ajustarse a especificaciones de calidad predefinidas para medir el marcador de interés

(**) Exactitud diagnóstica o pronóstica: capacidad de la prueba para diferenciar de forma consistente a los pacientes con mayor riesgo de aquellos con menor riesgo de desarrollar ECVA.

(***) Utilidad clínica: capacidad de la prueba para mejorar los resultados de salud del paciente sobre la atención clínica estándar.

Tabla 1 (B). Objetivos terapéuticos de las principales variables lipídicas según el grado de riesgo vascular

	c-LDL (mg/dL; mmol/L)	c-No HDL (mg/dL; mmol/L)	Apolipoproteína B (mg/dL)
Enfermedad vasculararterotrombótica o muy alto riesgo vascular	< 55; 1,4	< 85; 2,2	< 65
Alto riesgo Vascular	< 70; 1,8	< 100; 2,6	< 80
Riesgo vascular Moderado	< 100; 2,6	< 130; 3,4	< 100

Modificado de la referencia 3

A favor del alto poder predictivo del riesgo de ECVA que ostenta la apoB, va el hecho de que la disminución de los triglicéridos mediante el tratamiento con fibratos disminuye el riesgo de ECVA en la misma medida que los tratamientos para disminuir el c-LDL, cuando se analiza por unidad de cambio de la apoB. Ello apoya que el factor principal en la relación entre los cambios de la concentración de triglicéridos y el riesgo de ECVA es el cambio en la concentración o el número de partículas lipoproteicas aterogénicas, el cual viene indicado por la concentración de apoB, con independencia de si son LPRTG o LDL. Este concepto ha sido reafirmado en los análisis de aleatorización mendeliana⁵ en los que se ha comparado la relación con el riesgo coronario de las variantes del gen de la lipoproteína lipasa (**LPL**), que se asocian a una disminución de los triglicéridos, y de las variantes del gen del receptor LDL, que se asocian a una disminución del c-LDL. En dichos análisis, por 10 mg/dL de descenso en la concentración de apoB relacionado con la puntuación genética de la LPL, se ha observado una disminución de casi 70 mg/dL en la concentración de triglicéridos, sin cambios significativos en la concentración de c-LDL. Por el contrario, por cada descenso de 10 mg/dL en la concentración de apoB relacionado con la puntuación genética del receptor LDL, se ha observado un descenso de 14 mg/dL del c-LDL, sin cambios en la concentración de triglicéridos. Pese a estas diferencias, la disminución del riesgo coronario que se observa con la disminución de la apoB es la misma, con independencia de que se deba a las variantes genéticas de la LPL o del receptor LDL. Además, la relación entre los triglicéridos y el c-LDL con el riesgo coronario desaparece cuando se ajusta por las diferencias en la apoB, lo que indica que el beneficio de disminuir, tanto el colesterol, como los triglicéridos, es proporcional al cambio absoluto en las concentraciones de apoB.

Otras situaciones en la que es preferible medir la apoB, es la HTG grave (triglicéridos \geq 500 mg/dL [5,6 mmol/L]), en la que los métodos de laboratorio para medir el c-HDL y las ecuaciones para calcular el c-LDL son imprecisas, y las bajas concentraciones de colesterol asociadas a tratamientos hipolipemiantes de alta intensidad³.

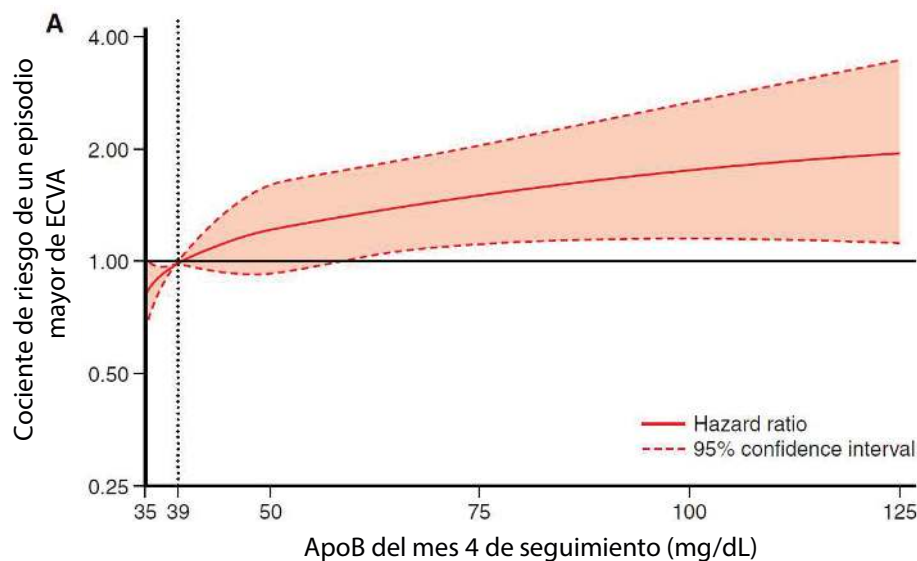
Los fármacos hipocolesterolemiantes disminuyen en mayor medida el c-LDL que el c-no HDL y el c-No HDL que la apoB, y en los pacientes con un c-LDL adecuadamente controlado, la persistencia de un exceso de c-No HDL o de apoB, indica que existe un riesgo residual que requiere una intensificación del tratamiento hipocolesterolemiantes. En el ensayo clínico ODYSSEY OUTCOMES, con un seguimiento de 2.8 años, la incidencia de episodios de ECVA tras el mes 4 disminuyó de forma uniforme a través de los estratos de la concentración de apoB: 4.26, 3.09 y 2.41 episodios por 100 pacientes-año en los estratos \geq 50, $>$ 35- $<$ 50, and \leq 35 mg/dL, respectivamente. El poder predictivo del riesgo de ECVA de la apoB se mantuvo al ajustar por el c-LDL, pero no viceversa (Figura 1)⁵.

Figura 1. APOLIPOPROTEINA B Y RIESGO CV RESIDUAL TRAS UN SÍNDROME CORONARIO AGUDO EN EL ESTUDIO ODYSSEY OUTCOMES

ALCANZAR UNA APOB ≤ 35 MG/dL PUEDE DISMINUIR EL RIESGO RESIDUAL DE ORIGEN LIPÍDICO TRAS UN SÍNDROME CORONARIO AGUDO

18 924 patients con syndrome coronario agudo reciente

APOB ALCANZADA AJUSTADA POR EL C-LDL ALCANZADO Y PRIMER EPISODIO DE ECVA EN LOS PACIENTES TRATADOS CON ALIROCUMAB



La apoB predijo los episodios coronarios principales tras ajustar por el c-LDL y el c-No HDL, pero no viceversa
ECVA: Enfermedad cardiovascular aterotrombótica

Como conclusión y, atendiendo a lo expuesto en esta newsletter, puede afirmarse que la apoB es un mejor predictor del riesgo residual de ECVA que el c-LDL y el c-No HDL.

Bibliografía

1. Pintó X, Fanlo M, Esteve V, Millán J; en representación del Grupo de Trabajo Dislipemia Aterogénica, Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA). Remnant cholesterol, vascular risk, and prevention of atherosclerosis. *Clin Investig Arterioscler* 2023 Mar 6;S0214-9168(23)00008-6. doi: 10.1016/j.arteri.2023.02.001.
2. Johannesen CDL, Mortensen MB, Langsted A, Nordestgaard BG. Apolipoprotein B and Non-HDL Cholesterol Better Reflect Residual Risk Than LDL Cholesterol in Statin-Treated Patients. *J Am Coll Cardiol* 2021;77(11):1439-1450. doi: 10.1016/j.jacc.2021.01.027.
3. Nordestgaard BG, Langlois MR, Langsted A, Chapman MJ, Aakre KM, Baum H, et al.; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: Consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Atherosclerosis* 2020;294:46-61.
4. Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, Ginsberg HN, Chapman MJ, Packard CJ, et al. Association of Triglyceride-Lowering LPL Variants and LDL-C-Lowering LDLR Variants With Risk of Coronary Heart Disease. *JAMA* 2019;321:364-373.
5. Hagström E, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Danchin N, et al; ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Apolipoprotein B, Residual Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome, and Effects of Alirocumab. *Circulation* 2022;146:657-672. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057807. Epub 2022 Jun 30.

NON-2023-6078