

## Editorial

# ¿El perfil lipídico ha muerto? ¿Que vivan las apoproteínas?

Pablo Aschner

En una apasionante revisión histórica sobre la búsqueda de las lipoproteínas, que recomiendo a todos los "lipidófilos" el doctor Donald Fredrickson (1) relata en forma casi novelesca cómo se originó el interés en las apoproteínas a partir del hallazgo de dos casos clínicos que cayeron en manos de investigadores inquietos y obviamente con la infraestructuras humana y técnica necesarias para estudiarlos a fondo. El primero fue el de una niña inglesa incapaz de absorber las grasas dietarias. Sus niveles plasmáticos de triglicéridos eran casi nulos y los estudios de ultracentrifugación demostraron la carencia de LDL, VLDL y quilomicrones. Salt y sus colaboradores lograron demostrar que la paciente no tenía la proteína "B" de la P-lipoproteína, por lo cual informaron el defecto como abetalipoproteinemia en 1960. Casi en forma simultánea, Fredrickson y su grupo de enfermedades moleculares en Bethesda (USA) estudiaron un niño de cinco años de edad, remitido con el diagnóstico (equivocado) de enfermedad de Niemann-Pick. Sus niveles plasmáticos de colesterol eran bajos y los de HDL todavía más bajos, pero tenía enormes depósitos de ésteres de colesterol en el sistema reticuloendotelial. El paciente vivía en la bahía de Chesapeake y bautizaron el síndrome con el nombre de su residencia: Tangier. Se demostró que carecía de la proteína "A" de la alfa-lipoproteína (HDL) y el estudio de la familia reveló un patrón de herencia autosómico recesivo. Actualmente se sabe que estos pacientes

producen cantidades normales de APO-A pero su recambio es tan rápido que mantienen niveles muy bajos.

A partir de estos casos que confirmaron el papel ya no solamente estructural sino funcional de las apoproteínas, comenzó una década de intensa búsqueda que culminó con el hallazgo adicional de las APO-C y la caracterización de las subclases con base en las diferencias de los aminoácidos terminales: A-I y A-II, C-I, C-II y C-III. Después de una intensa batalla filosófica con relación a la nomenclatura, se aceptó en 1972 el sistema ABC para clasificarlas. Hasta la fecha se han descrito también la APO-IV, la APO D y la APO E. Además la APO B se subdivide en B-48 (de los quilomicrones) y B-100 (de VLDL, IDL y LDL) y existe una variante de esta última que tiene anexa una apoproteína denominada "a minúscula" o Apo (a). Ya conocemos bastante sobre la importancia fisiológica de las diferentes apoproteínas en el metabolismo de los lípidos, que incluye la interacción con receptores (APO B-100 y E), la facilitación de la actividad enzimática (APO A-I, A-II, C-I y C-II), etc.

Algunas apoproteínas tienen también una aplicación práctica a nivel del laboratorio clínico de rutina. El método actualmente empleado para medir el colesterol HDL se basa en el análisis del sobrenadante que resulta de la precipitación química de todas las partículas que contienen Apo B: LDL, IDL, VLDL y lipoproteína (a) [Lp(a)]. Sin embargo, este método no permite distinguir las diferentes fracciones de HDL, en particular la 2 y la 3. Medir colesterol LDL es mucho más complicado porque requiere un paso previo de ultracentrifugación que separe VLDL y quilomicrones.

Dr. Pablo Aschner Montoya: Profesor Asociado de Endocrinología y Medicina Interna. Facultad de Medicina, Universidad Javeriana; Presidente del Comité Colombiano de International Lipid Information Bureau, Santafé de Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Aschner.

Aun así, al precipitar las partículas APO B del residuo, todavía se encuentran mezcladas las LDL con IDL y Lp(a). Por ello se prefiere calcular LDL con base en la fórmula de Friedewald, lo cual presupone que la relación colesterol:triglicéridos a nivel de las VLDL e IDL es constante (1:5). Con base en ese presupuesto, se puede calcular también el colesterol VLDL. El problema metodológico salta a la vista: no estamos midiendo directamente las lipoproteínas. Estamos calculando indirectamente su concentración con base en su contenido lipídico (o el contenido lipídico de las demás). Como describiremos a continuación, esto puede causar algunos problemas al aplicar los resultados de laboratorio en estudios clínicos.

En el caso de pacientes con hipercolesterolemia familiar (hiperlipoproteinemia tipo HA) no cabe duda respecto a la relación entre el laboratorio y la clínica. Sus altos niveles de colesterol total y colesterol-LDL se correlacionan entre sí con el riesgo de enfermedad coronaria en forma muy significativa, tal como se ha demostrado en múltiples estudios de seguimiento de cohortes y de intervención tanto primaria como secundaria (2).

El problema surge en relación con las hiperlipidemias mixtas donde la correlación con enfermedad coronaria no es constante y los casos clínicos son difíciles de tipificar con algunas excepciones como la hiperlipoproteinemia tipo III. Pacientes con niveles similares de colesterol y niveles variables de triglicéridos pueden tener riesgos muy distintos de enfermedad coronaria. Estudios como el de Procain (3) nos han demostrado que un subgrupo de pacientes con niveles de colesterol "normales" (menores de 200 mg/dL) pero niveles altos de triglicéridos y bajos de HDL tienen un riesgo de enfermedad coronaria dos veces mayor que los pacientes con hipercolesterolemia familiar (tipo IIA). El estudio de Helsinki (4) demostró cómo la intervención de estos casos reduce ese riesgo en forma dramática.

Actualmente sabemos que la hipertrigliceridemia en muchos casos refleja trastornos metabólicos complejos, que conducen a alteraciones de todas las lipoproteínas convirtiéndolas en "aterogénicas". Brevemente, las VLDL y los qui-

lomicrones ricos en triglicéridos generan lipoproteínas intermedias capaces de producir células espumosas (primer paso para la formación de la placa ateromatosa). Además esas VLDL ((3-VLDL) generan partículas de LDL pequeñas y densas que son muy aterogénicas y a su vez reducen los niveles de HDL2, considerada como la lipoproteína con mayor papel protector a nivel del riesgo coronario. Los mecanismos por los cuales se producen estos cambios están fuera del alcance de este editorial, pero existen excelentes revisiones recientes del tema (5). El problema radica en cómo reconocer estos casos a nivel clínico. Aquí vuelven a jugar un papel práctico las apoproteínas.

Las LDL pequeñas y densas contienen menos colesterol que el resto, pero siguen teniendo una apoproteína B por cada partícula. Por lo tanto los casos en que predominan estas LDL tendrán una proporción APO B/colesterol elevada con relación al resto. La otra deducción práctica es que la medición de APO B refleja el número de partículas de LDL circulantes, mucho mejor que el colesterol-LDL. Todo lo anterior podría explicar por qué algunos estudios han demostrado que el valor predictivo de las Apo B para enfermedad coronaria es superior al del colesterol total y col-LDL. En forma paralela, la LDL pequeña y densa también se puede reconocer por electroforesis y mediante ese método se ha podido identificar un fenotipo de individuos (fenotipo B) cuyo riesgo de enfermedad coronaria es tres veces superior al resto (6). Son dos formas de evaluar la misma situación.

Con relación a las HDL, también existe heterogeneidad. Actualmente se reconocen cuatro subclases de estas lipoproteínas con base en las apoproteínas A que contienen: HDL A-I, HDL A-I:A-II, HDL A-IV y HDL A-IV:A-I (7). *Grosso modo*, las dos primeras corresponden a HDL2 y HDL3, respectivamente. Ya está plenamente aceptado que un descenso del colesterol-HDL es tan grave como un incremento del colesterol-LDL con relación al proceso aterogénico. Inclusive algunos estudios han demostrado que el impacto preventivo sobre dicho proceso es mayor al elevar HDL que al bajar LDL. Sin embargo, existen

discrepancias respecto al subtipo de HDL protector. Tal parece que la APO A-I es la "buena" mientras que la APO A-II por el contrario, antagoniza el eflujo del colesterol. Es la HDL A-I y no la HDL A-I:A-II la que se encuentra elevada en mujeres y disminuida en individuos con enfermedad coronaria. Para los interesados, el alcohol reduce la HDL A-I y sólo eleva la HDL A-I:-II. Se piensa que la medición de la APO A-I podría reflejar en forma más específica los cambios que ocurren a nivel de la HDL A-I (HDL "buena") a pesar de que la mayor cantidad de APO A-I se encuentra en HDL A-I:A-II (65%). Sin embargo, los estudios epidemiológicos no han podido demostrar en forma contundente que la APO A-I sea mejor predictora de un riesgo inverso de enfermedad coronaria que el col-HDL.

Y esto es precisamente lo que encontraron los doctores Domínguez y Kattah en el estudio que se publica en este número (8). Ellos compararon los niveles de APO B-100 y APO A-I al igual que los de los diferentes componentes del perfil lipídico en 35 pacientes con enfermedad coronaria (EC) vs. 17 pacientes sin EC. El diagnóstico de EC se comprobó o descartó por arteriografía. El grupo de pacientes con EC tenía niveles promedio más bajos de APO A-I y más altos de APO B-100 siendo la diferencia estadísticamente significativa. Pero también tenían niveles menores de col-HDL y mayores de colesterol total, col-LDL y triglicéridos y la diferencia también fue igualmente significativa. Sin embargo, al utilizar un modelo de regresión lineal la presencia de EC no se correlacionó ni con col HDL ni con APO A-I (tampoco con triglicéridos). Sí hubo correlación entre el grado de EC y los valores de colesterol total, APO B-100, LDL/HDL y APO A-I/B-100. En el modelo de regresión múltiple la correlación con EC sólo persistió para el colesterol total ( $r=-0.5$ ) y para la relación APO A-I/B-100 ( $r=-0.73$ ). El poder de este último índice (APO A-I/B-100) parecía depender más de los niveles del denominador ( $r=-0.72$ ) que del numerador ( $r=0.56$ ). Los autores concluyen que el índice APO A-I/B-100 fue el que mayor correlación tuvo con la presencia angiográfica de EC.

El reciente Consenso Colombiano sobre Diagnóstico y Manejo de las Dislipoproteinemias (9) recomienda un perfil lipídico mínimo consistente en la medición directa de colesterol total, col-HDL y triglicéridos y el cálculo de col-LDL (S. Friedewald). La pregunta es: ¿vale la pena incluir la medición de apoproteínas en dicho perfil? ¿reemplazarían éstas a las lipoproteínas que actualmente medimos (HDL, LDL)? La respuesta parece ser: aún no, por las siguientes razones:

1. El coeficiente de variación de los diferentes métodos para medirlas es todavía demasiado alto en comparación con el de colesterol o triglicéridos e inclusive con el de col-HDL.

2. Aún no existen bases epidemiológicas que permitan establecer un punto de corte para definir el valor a partir del cual un nivel de APO B-100 y/o de APO A-I indica un riesgo moderado o severo de EC. Tampoco existen resultados de intervención que demuestren el beneficio de modificarlas aunque ya hay indicios favorables respecto a la reducción de APO B-100.

3. Con los datos del perfil lipídico mínimo podemos clasificar la mayoría de los sujetos, predecir razonablemente su riesgo coronario y establecer metas de tratamiento: pacientes con colesterol total  $>240$  mg/dL y/o col-LDL  $>160$  mg/dL tienen definitivamente un mayor riesgo de EC (los límites son más estrictos para aquellos pacientes con otros factores de riesgo:  $>200$  y  $>130$  mg/dL respectivamente). Todos estos pacientes tendrán niveles elevados de APO B-100 y probablemente un índice APO A-I/B-100 alto. Un mayor riesgo tienen también los pacientes que presentan niveles de triglicéridos  $>200$  mg/dL y una relación col-LDL/col-HDL  $>5$ . El grupo de Framingham propone un límite más estricto: niveles de triglicéridos  $>150$  mg/dL con una relación col. total/col-HDL  $>4.5$ . Estos son los pacientes que tienen partículas aterogénicas de VLDL (B-VLDL) y de LDL (pequeña y densa) y un descenso de las HDL protectoras (HDL A-I). Por consiguiente tendrán una relación APO-B/col-LDL alta y niveles bajos de APO A-I. En este grupo probablemente se encontrarían los mayores índices APO A-I/B-100. Propongo a los autores confrontar es-

tos postulados utilizando los valiosos datos que obtuvieron.

#### REFERENCIAS

1. **Fredrickson D:** Phenotyping. On reaching base camp (1950-1975). *Circulation* 1993; **87 (Supl. 3):** III1-III15.
2. The Expert Panel: Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *Jama* 1993; **269:**3015-3023.
3. **Assman G, Schulte H:** Triglycerides and atherosclerosis: results from the Prospective Cardiovascular Munster Study. In: Gotto Am, Paoletti R, eds. *Atherosclerosis Review*. New York: Raven Press 1991; **22:**51-57.
4. **Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Manttari M, Heinonen OP, Frick MH:** Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Circulation* 1992; **85:**37-45.
5. **Assmann G, Gotto AM, Paoletti R, chairs:** The hypertriglyceridemias: risk and management. *Am J Cardio* 1991; **68:**1A-12A.
6. **Austin MA, King MC, Vranizan DM, Krauss RM:** Atherogenic lipoprotein phenotype: a proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990; **82:**495-506.
7. **Fruchart JC, Ailhaud G, Bard JM:** Heterogeneity of high density lipoprotein particles. *Circulation* 1993; **87 (Supl. 3):** III22-III27.
8. **Dominguez LJ, Kattah W:** Apolipoproteinas A-I y B-100 y enfermedad coronaria comprobada angiográficamente. *Acta Med Colomb* 1993; **4:** 187-199.
9. Consenso Colombiano sobre Diagnóstico, Evaluación y Manejo de las Deslipoproteinemias. *Boletín Solat* 1992; **2:**1-12.