

Trabajos Originales

Apolipoproteínas A-I y B-100 y enfermedad coronaria comprobada angiográficamente

Ligia J. Domínguez, William Kattah

Objetivo: establecer la correlación de las apolipoproteínas (APO) A-I y B-100 séricas, con la enfermedad coronaria (EC) y su severidad.

Método: estudio abierto, prospectivo y analítico en 52 pacientes sometidos a angiocoronariografía de abril a septiembre de 1991, tomando previamente muestra de sangre para medición de colesterol total (CT), triglicéridos (TG), HDL, APO-AI y APO-B-100 y determinación de LDL, índice aterogénico (IA), LDL/HDL y relación APO AI/B-100.

Sitio: Servicio universitario de referencia de pacientes de atención terciaria.

Principales resultados: 65.4% de los pacientes fueron hombres y 34.6%, mujeres; 67.3% tenían EC y 32.7% no la tenían. Entre los grupos con y sin EC hubo diferencia significativa en todas las variables medidas, especialmente en el CT, cuya media era de 210 ± 51 mg% en el grupo sin EC y de 255 ± 48 mg% en el grupo con EC ($p=0.0006$), y en la relación APO-AI/B-100, que fue de 2.08 ± 0.49 para el grupo sin EC y de 1.18 ± 0.51 para el grupo con EC ($p=0.0001$). Entre hombres y mujeres fueron significativamente diferentes la APO-AI ($p=0.004$) y la relación APO-AI/B-100 ($p=0.03$). Ninguna variable diferenció el grupo con EC leve del grupo sin EC, pero sí diferenciaron la ausencia de EC de la presencia de EC moderada y severa el CT, APO-AI, APO-AI/B-100, IA y LDL/HDL. En la regresión lineal el grado de EC dependió significativamente de APO-AI/B-100 ($r=-0.73$, $p<0.001$), APO-B-100

($r=0.60$, $p<0.001$), LDL/HDL ($r=0.51$, $p<0.001$) y CT ($r=0.50$, $p<0.001$). En la regresión múltiple la presencia de EC dependió de la relación APO-AI/B-100 ($r=-0.73$) y del colesterol total ($r=0.50$).

Conclusiones: el índice APO-AI/B-100 mejoró de manera importante la correlación con la presencia de EC con respecto a las demás variables, no así la medición de APO-AI y B-100 por separado. Esta misma relación no discriminó la ausencia de EC de la EC leve, pero sí la ausencia de EC de la EC moderada y severa.

INTRODUCCION

La enfermedad coronaria (EC) en la actualidad es considerada una de las primeras causas de muerte en el mundo. Numerosos estudios epidemiológicos han establecido su carácter multifactorial. Los mecanismos fisiopatogénicos de la arteriosclerosis son complejos y hasta ahora poco conocidos, pero los estudios epidemiológicos, genéticos y de experimentación en animales han dejado al descubierto muchos factores de riesgo ambientales y hereditarios (1, 2). En los últimos años se han buscado los factores que puedan ser predictores de su aparición y que pudieran ser prevenidos para disminuir la presencia de aterosclerosis coronaria.

Entre los factores de riesgo ambientales identificados están la hiperlipidemia, la hipertensión arterial, el tabaquismo, la diabetes mellitus, la inactividad física y la disminución de la cifra de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en plasma (1,3,4).

Desde el clásico estudio epidemiológico de Framingham se consideran las cifras elevadas de lípidos séricos como predictores de la presencia de EC; en ese estudio se encontró que para los

Dra. Ligia J. Domínguez: Internista Universidad del Rosario, Hospital San José; Dr. William Kattah: Jefe Servicio de Endocrinología Hospital San José. Santafé de Bogotá.

Solicitud de separatas a la Dra. Domínguez.

individuos menores de 50 años, los niveles de colesterol total estaban directamente relacionados con aumento de la mortalidad global y de causa cardiovascular, después de 30 años de seguimiento. En general, hay un incremento de 5% en la mortalidad total y 9% en la mortalidad por causa cardiovascular por cada 10 mg/dL de incremento del nivel sérico de colesterol (5). Se evidenció también que en el grupo de hombres y mujeres entre 50 y 80 años, con cuatro años de seguimiento, la cifra de LDL-colesterol predecía significativamente el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria y que había una relación inversa todavía más importante entre los niveles de HDL-colesterol y ese riesgo (4). Las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) eran predictivas significativamente sólo en mujeres. Cuando se agregaron variables como la edad, la presión arterial sistólica, la intolerancia a los carbohidratos o la evidencia electrocardiográfica de hipertrofia ventricular izquierda al modelo analítico, el HDL-C continuaba mostrando relación inversa altamente significativa, mientras que en esas condiciones el LDL-C solamente era predictor en hombres y el VLDL-C no contribuía al riesgo en forma independiente en ninguno de los dos sexos (4).

Castelli y cols hicieron énfasis en la significancia de la relación de colesterol total o LDL con el HDL como predictor de EC; por ejemplo los vegetarianos tenían un índice de CT/HDL-C de 2.9, los hombres sin enfermedad coronaria tenían un índice de 5.1 y los que tenían enfermedad coronaria, un índice de 5.8; todos estos datos son tomados del estudio de Framingham (5). De este mismo estudio, los datos con respecto a los triglicéridos son menos consistentes; por ejemplo, al adicionar su medición a los datos obtenidos con HDL-C y LDL-C no hay mejoría en la estimación del riesgo (4). En otros estudios epidemiológicos como el de Helsinki se comprobó que la disminución del nivel de triglicéridos con administración de fibratos, disminuía significativamente la mortalidad por causa cardiovascular, pero en general, no se ha definido completamente si los triglicéridos son factor de riesgo independiente de EC o si su valor de

predicción se debe a que las cifras de HDL-C tienen una relación inversa con las de triglicéridos y sea esta relación la responsable de la predicción de riesgo coronario (6).

Es claro que la progresión de la lesión aterosclerótica es atribuible a su contenido de colesterol no esterificado y de ésteres de colesterol (7, 8, 9, 10). Está establecido que el colesterol es transportado en el torrente sanguíneo por varias lipoproteínas, que interactúan con la pared vascular, siendo su primer contacto a nivel del endotelio por tres modos:

1. Los quilomicrones y las VLDL interactúan con la lipasa de lipoproteínas, localizada en la superficie endotelial, que da por resultado remanentes de lipoproteínas depletados de TG.
2. Las LDL y los remanentes interactúan con el receptor de LDL en las células endoteliales lo cual lleva a la degradación de estas partículas.
3. Las LDL y los remanentes entran a los estratos más profundos de la pared vascular por transcitosis, que es una forma de transporte no mediado por receptor, que depende de la concentración de estas partículas.

Las lipoproteínas son macromoléculas complejas compuestas de lípidos y proteínas llamadas apolipoproteínas y todas tienen una estructura similar. Son partículas esféricas compuestas básicamente por dos partes: un centro relativamente apolar que contiene moléculas hidrofóbicas de ésteres de colesterol y triglicéridos, rodeado por una capa monomolecular compuesta de lípidos anfipáticos (fosfolípidos -PL-, colesterol no esterificado) y proteínas. Las lipoproteínas no solamente transportan lípidos, también son reguladoras del metabolismo lipídico celular (2,11).

Hay evidencia epidemiológica de que las lipoproteínas aterogénicas son las de baja densidad (LDL), las de densidad intermedia (IDL), las de muy baja densidad (VLDL) y la lipoproteína (a) [Lp(a)], esta última una variante de LDL muy similar en su estructura, pero que tiene además ligada a la apoB-100 por un puente disulfuro, la apolipoproteína (a), con estructura similar al plasminógeno.

Todas estas lipoproteínas aterogénicas contienen apolipoproteína B-100 como parte de su estructura (11).

Las apolipoproteínas son así los componentes proteicos de la estructura externa de las lipoproteínas. La apolipoproteína A-I (APO-AI) es la mayor apolipoproteína estructural componente del HDL, correspondiendo aproximadamente a 65% de su peso y sus principales funciones son hacer parte de la estructura de las HDL y ser cofactor de la enzima lecitin-colesterol-acil-transferasa (LCAT) para la esterificación del colesterol libre. Tiene un peso molecular de 28.016 y es sintetizada en el hígado y en el intestino; su asociación con la aparición de EC es inversa, al igual que las HDL (11, 12). Se ha propuesto que la APO-AI está implicada en la remoción o transporte reverso del colesterol y que interactúa con el receptor de HDL (13). Se ha encontrado que la APO-AI es la única apoproteína componente del HDL2, que es la fracción de HDL más relacionada con riesgo cardiovascular, mientras que la APO-AII está asociada con el HDL3, menos relacionado con este riesgo (14). La APO-AII es la segunda apoproteína más abundante en el HDL y su función y metabolismo no están claramente establecidos. Se une al receptor de HDL al igual que la APO-AI, por lo que se propone que disminuye la unión de APO-AI a este receptor (11).

En los estudios de casos y controles retrospectivos, comparando grupos con enfermedad coronaria evidenciada angiográficamente o por infarto previo, se ha visto la relación de APO-AI y APO-AII con la EC; en 25 de 28 estudios los sujetos con EC tenían niveles más bajos de HDL y APO-AI y sólo en seis de 14 estudios en los cuales se incluyó la medición de APO-AII, este nivel discriminó los casos de los controles. Estos hallazgos parecen debidos al hecho mencionado antes de que la APO-AI es el mayor componente del HDL2, mientras que la APO-AII está más relacionada con el HDL3 (13).

Se han informado tres sujetos con defectos moleculares únicos en el gen de APO-AI, asociado con enfermedad cardiovascular prematura, mientras que se identificó un individuo japonés con deficiencia de APO-AII que no tenía mayores cambios en los lípidos plasmáticos ni en el nivel de lipoproteínas, corroborando lo expuesto (11).

El defecto completo de la síntesis de la APO-A está asociado francamente con aparición de EC prematura y es el llamado síndrome de Tangier (2).

La apolipoproteína B-100 (APO-B-100) es la mayor proteína estructural de las VLDL, los quilomicrones, IDL y LDL; interactúa con los receptores de LDL (receptor E de las APO-B) de células periféricas, como las células endoteliales de la íntima, célula del músculo liso de la pared arterial, fibroblastos, macrófagos y hepatocitos, iniciando así la endocitosis y captación celular de las partículas que contienen (15, 12, 11). Así, la APO-B-100 juega un importante papel funcional en el reconocimiento de receptores celulares para el catabolismo de las LDL (15). El gen único para las APO-B está localizado en el cromosoma 2 (12). La APO-B-100 contiene 4.536 aminoácidos con peso molecular aproximado de 512.723; contiene 20 sitios potenciales de glicosilación y 12 de los 25 residuos de cisteína están localizados en la región aminoterminal, dándole una estructura potencialmente muy compleja en esta región (16, 17, 18, 19). Las APO-B se producen en el hígado y el intestino; el intestino produce 85% de la APO-B48 y 15% de la APO-B-100; el resto de APO-B-100 es producida en el hígado (11).

Los defectos en la biosíntesis y secreción de APO-B-100 dan como resultado abetalipoproteinemia, un síndrome clínico caracterizado por malabsorción, ataxia espino-cerebelosa, retinitis pigmentosa atípica, acantosis nigricans y anemia hemolítica intermitente (2, 11).

Otro factor que debe ser tenido en cuenta cuando se habla de la regulación del metabolismo de los lípidos y de las dislipidemias es el factor genético. En la última década se han hecho avances en la biología molecular de estas partículas y se ha podido saber que las alteraciones del metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas, debidas a defectos genéticos diversos, explicarían la presentación múltiple de las dislipidemias.

Por ejemplo en los LDL de pacientes con hipertrigliceridemia familiar se han encontrado polimorfismo y características fenotípicas diferentes y aquellos con hiperlipidemia familiar combinada, que darían las diferentes característi-

cas a estas enfermedades (20). Austin y cols identificaron dos fenotipos diferentes de LDL, el A y el B, y se encontró que su presencia estaba fuertemente relacionada con el nivel del resto de lípidos séricos, e igualmente se propuso que el locus responsable de la determinación del fenotipo de LDL, podría ser responsable de la aterogenicidad de las otras lipoproteínas (21). Tikkanen ha definido tres tipos de apolipoproteína B, según su afinidad con el anticuerpo monoclonal MB-19, según estudio hecho en jóvenes finlandeses que de acuerdo con estos inmunofenotipos, tenían diferentes niveles de APO-B (22).

También ya se ha clonado el DNA para la apolipoproteína B-100 y se propone que las variaciones genéticas del locus de la APO-B-100 pueda ser un nuevo e independiente factor de riesgo para el infarto de miocardio (16).

Otra evidencia de la base genética de las dislipidemias se encuentra en los estudios del receptor de las LDL. La hipercolesterolemia humana es causada por anomalías, genéticas o adquiridas, de la síntesis o degradación de las lipoproteínas que intercambian el colesterol humano en los diversos tejidos. Se ha comprobado este defecto en conejos Watanabe que tienen hiperlipidemia hereditaria. La hipercolesterolemia generalizada en estos animales depende de un defecto genético único y en ellas se ve aterosclerosis masiva a pesar de administrarles dietas libres de colesterol. El defecto genético reside en el gen del receptor de LDL, que es el mismo gen defectuoso en los pacientes con hipercolesterolemia familiar (23).

La APO-B-100 así como la APO-AI, es identificada en estudios de casos y controles como un fuerte discriminador de EC, que incluso parece ser mejor discriminador que la cifra de colesterol total, de LDL y de HDL (24, 25). En un estudio para la detección de cifras elevadas de LDL realizado en 2.850 niños, se mostró que la APO-B-100 identificó mejor estos niños, que las cifras de colesterol total (26).

En la última década se ha encontrado que las APO-A-I y B-100 podrían ser predictores más sensibles y específicos de la enfermedad coronaria, que las mediciones de colesterol total (CT),

triglicéridos (TG), lipoproteínas de alta (HDL) y baja densidad (LDL) (27); más aún, su nivel sérico podría correlacionarse con el grado de estenosis de los vasos coronarios y el número de vasos comprometidos. Hay varios estudios que confirman estos datos (28, 29, 30, 31), pero sólo algunos hablan de correlación significativa del nivel de las apoproteínas con el grado de estenosis coronaria (28, 31).

El presente estudio se hizo con el propósito de establecer la correlación de la presencia de enfermedad coronaria con la medición de las apolipoproteínas A-I y B-100 en 52 individuos sometidos a angiografía coronaria, y compararlas con la relación de APO-AI/B-100 y el índice aterogénico (que incluye varios parámetros) con el valor de los lípidos usualmente utilizados (colesterol total, triglicéridos, colesterol-HDL, colesterol LDL), y el índice de colesterol LDL/HDL, usado en estudios anteriores.

PACIENTES Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo, abierto y analítico en 52 pacientes voluntarios, con consentimiento verbal, que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión definidos adelante, en los servicios de endocrinología y hemodinamia del Hospital San José de Santafé de Bogotá.

Pacientes

La población de estudio fue seleccionada entre los pacientes admitidos al servicio de hemodinamia del Hospital San José, en forma consecutiva durante los meses de abril a septiembre de 1991, para ser sometidos a cateterismo cardíaco que incluyera angiografía coronaria.

Fueron incluidos pacientes entre 20 y 70 años, sin tener en cuenta si tenían o no historia sugestiva de enfermedad coronaria (sintomatología correspondiente o cambios en el EKG), o diagnóstico previo de la misma; estos últimos pacientes, en general, eran sometidos a estudio hemodinámico para valoración de valvulopatía, pero por tener más de cuarenta años se les realizaba también angiografía coronaria. Este grupo fue incluido con la posibilidad de tener pacientes con coronarias

sanas y poderlos comparar con el grupo que presentara coronarias anormales.

Fueron excluidos los pacientes que admitidos para cateterismo no se les practicó angiocoronariografía; los pacientes que no tenían estudio angiográfico completo (en dos oportunidades por complicaciones durante el procedimiento por lo que no se pudo completar); también fueron excluidos aquellos pacientes que no tenían datos completos en el formato sobre información acerca de síntomas y antecedentes o en quienes la muestra de sangre no fue suficiente para realizar todas las pruebas de laboratorio mencionadas adelante y no se pudo obtener nueva muestra.

A todos los pacientes se les interrogó acerca de la sintomatología de *angor pectoris*, antecedentes de diabetes mellitus, infarto agudo de miocardio previo, hipertensión arterial, enfermedad coronaria en la familia y hábito de fumar.

Métodos

Angiografía coronaria. En todos los pacientes se practicó angiografía selectiva de las arterias coronarias, con abordaje de Seldinger bajo anestesia local y técnica de Judkins, con ayuno previo y sedación con diazepam. Un hemodinamista experimentado revisó las películas sin conocer los resultados de laboratorio, determinando el grado de enfermedad coronaria como se explica en el siguiente ítem.

Determinación de la severidad de la enfermedad coronaria. Se utilizó la misma clasificación de grado de EC usada en el trabajo de Reinhart y cols (31), por ser objetiva y de fácil aplicación.

Se consideró la arteria coronaria derecha como una sola y se dividió la arteria coronaria izquierda en tres componentes: 1) Descendente anterior, 2) Circunfleja y 3) Ramos marginales. Se estimaron cuatro grados de enfermedad coronaria de acuerdo a la obstrucción observada, así: Normal: sin evidencia angiográfica de enfermedad coronaria. Leve: evidencia de placa arterioesclerótica o estenosis de uno de los vasos considerados, de menos del 70% del diámetro de la luz arterial. Moderada: se observaba una obstrucción de 70% o más de uno o dos ramos mayores (descen-

dente anterior, circunfleja o coronaria derecha) o ramos primarios de éstos (diagonal, obtusa marginal o descendente posterior). Severa: si se encontraba 50% o más de obstrucción del diámetro luminal del tronco de la arteria coronaria izquierda o estrechez de 70% o más de los tres ramos mayores o un ramo de todos los tres vasos mayores.

Determinación de lípidos y lipoproteínas en plasma. Antes del estudio hemodinámico a cada paciente se le tomó muestra de sangre después de por lo menos doce horas de ayuno para determinación de colesterol total y triglicéridos que se midieron por ensayo enzimático, y colesterol HDL que se hizo por precipitación de VLDL. Solamente un paciente tenía determinación de TG mayor de 400 mg/dL, por lo que se utilizó la determinación de LDL de acuerdo con las fórmula de Friedwald.

En todos los pacientes se calculó el Índice Aterogénico con la fórmula (29):

$$\text{Índice Aterogénico} = \frac{\text{APO-B-100} \times (\text{CT} - \text{HDL})}{\text{APO-A} \times \text{HDL}}$$

Determinación de apolipoproteínas AI y B-100. De la misma muestra obtenida antes de la coronariografía se congeló suero, a -20 grados C y se realizó la determinación de las apolipoproteínas AI y B-100 por ensayo inmunoturbidimétrico al final de la recolección de todos los pacientes, el mismo día, con un juego de sera-pak®, la bacterióloga no conocía el resultado de las angiografías coronarias.

Procedimientos estadísticos. Los resultados se presentan en tablas y figuras. La información se procesó en un computador PC/AT 386 con programa estadístico SPSS/PC+. Se utilizaron pruebas estadísticas como la Anova (Oneway), se aplicaron regresión lineal y múltiple y se hallaron los coeficientes de Pearson, según análisis partiendo de la presencia o ausencia de enfermedad coronaria, grupos de hombres y mujeres y severidad o grados de enfermedad coronaria. Se consideró significativo $p < 0.05$.

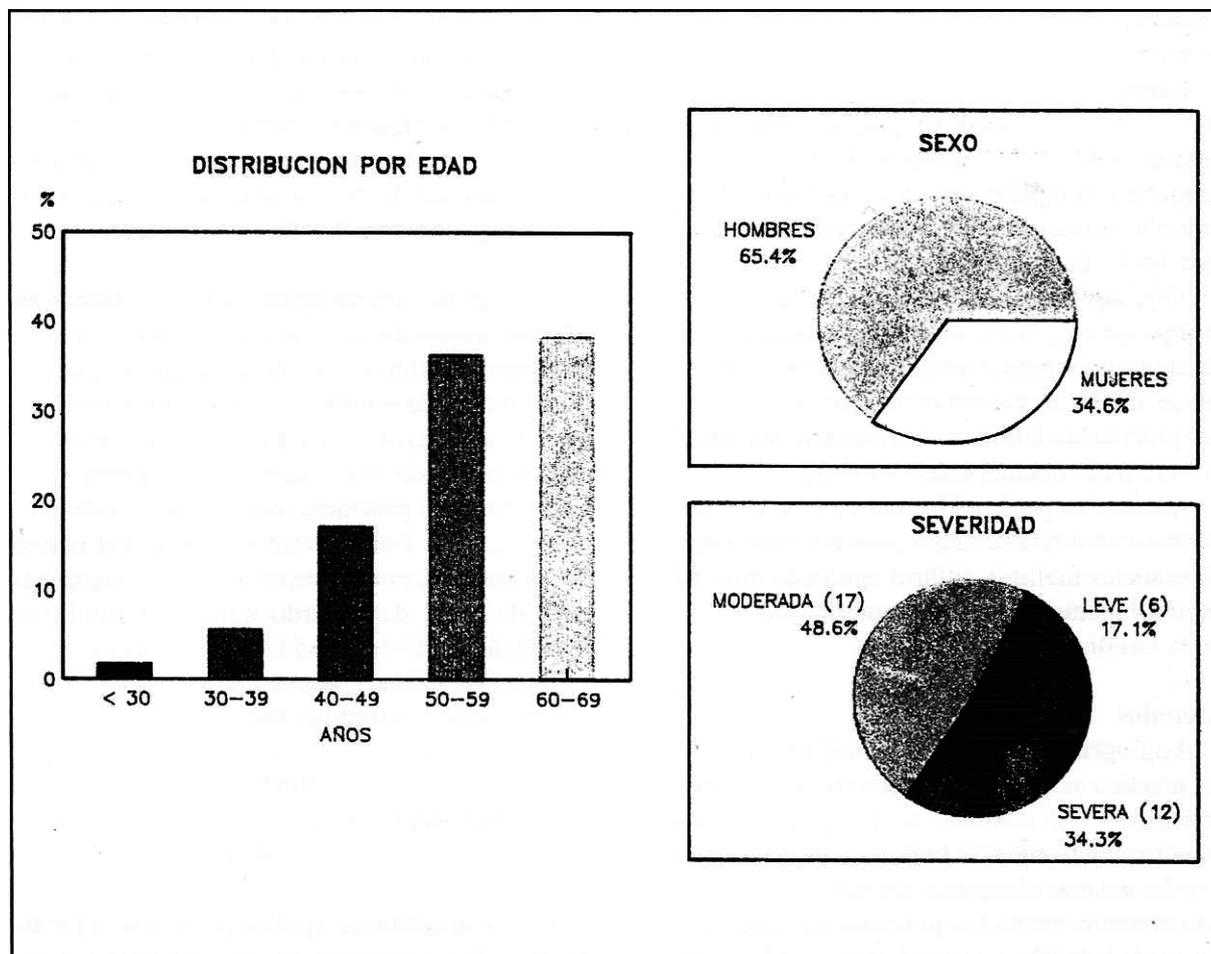


Figura 1. Distribución de pacientes por edad, sexo y severidad de enfermedad coronaria.

RESULTADOS

Los 52 pacientes analizados estaban distribuidos en total en 34 hombres (65.4%) y 18 mujeres (34.6%), con edades promedio de 51+10 y 57+9 años respectivamente ($p=0.04$). La distribución por grupos de edad, sexo y grado de EC se muestra en la Figura 1.

De los datos obtenidos en la anamnesis de acuerdo al formato diligenciado para cada uno de los pacientes, se encontró que en el grupo global el 86.5% tenían angor pectoris, aunque sólo se comprobó enfermedad coronaria en 67.3% de los pacientes; 2.6% eran diabéticos, 38.4% tenían historia de infarto de miocardio previo, 73.1% eran hipertensos, 40.3% tenían antecedentes en la familia de enfermedad coronaria y 75%

eran fumadores de más de 10 paquetes al año (Tabla 1).

Tres de los pacientes (5.7%) fallecieron durante el período de estudio.

Tabla 1. Distribución de todos los pacientes del estudio según antecedentes.

Antecedente	No. Pacientes	Porcentaje
Angor	45	86.5
Diabetes	5	2.6
IAM previo	20	38.4
HTA	38	73.1
EC en la familia	21	40.3
Fumador	39	75.0

Tabla 2. Distribución de antecedentes en los grupos con y sin enfermedad coronaria.

Antecedente	Con EC	Sin EC
Angor	33 (94.3%)	12 (70.6%)
Diabetes	5 (9.6%)	0
IAM previo	20 (57.2%)	0
HTA	23 (65.7%)	15 (88.2%)
EC familia	18 (51.4%)	3 (17.6%)
Fumador	31 (88.6%)	8 (47.1%)

Al comparar los datos de antecedentes entre el grupo con y sin enfermedad coronaria sólo se encontró diferencia en la historia familiar de EC (Tabla 2).

Se compararon cada una de las variables en los pacientes en quienes se comprobó algún grado de EC y los que tenían coronarias sanas y se encontró diferencias significativas en las medias de todas las variables (Tabla 3 y Figura 2).

Del total de los 52 pacientes, 35 (67.3%) tenían algún grado de enfermedad coronaria en la angiografía y 17 (32.7%) tenían angiografía normal. La distribución según el grado de enfermedad coronaria clasificada según se describió, fue de 17.1% (seis pacientes) para la forma leve, 48.6% (17 pacientes) para el grado moderado y 34.3% (12 pacientes) para la forma severa (Figura 1).

Se compararon las variables en los grupos de hombres y mujeres encontrándose diferencia significativa sólo en la APO-B-100 ($p=0.004$) APO-AI/APO-B-100 ($p=0.003$) y grado de EC ($p=0.01$) (Tabla 4 y Figura 3).

La distribución de los valores de apolipoproteínas en los diferentes grupos de edad se muestran en la Tabla 5. No se encontró correlación entre los grupos de edad y el valor de las apoproteínas A-I y B-100, pero hay tendencia al aumento de las APO-B 1-100 a partir de la cuarta década.

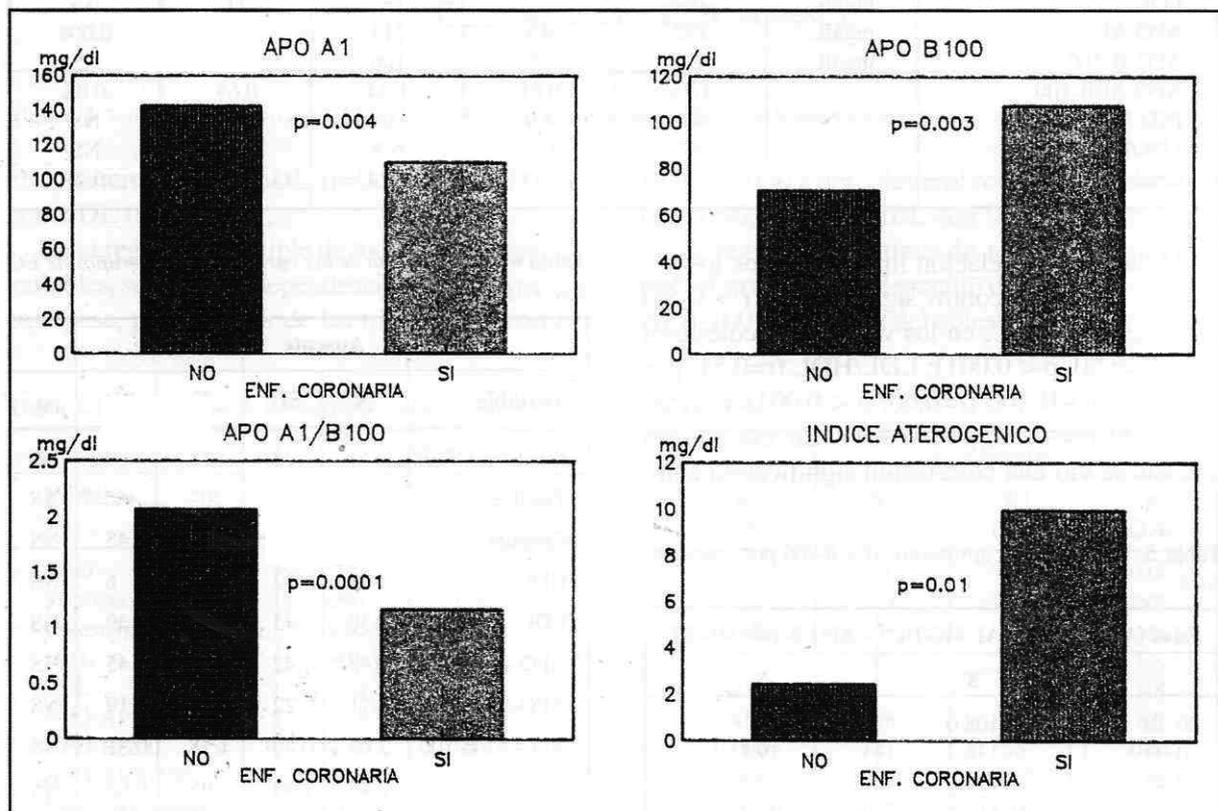


Figura 2. Valores promedio de APO-AI y APO-B-100, su relación e índice aterogénico.

Tabla 3. Comparación de todas las variables en los grupos con y sin enfermedad coronaria.

Enfermedad coronaria		No		SI		
		X	SD	X	SD	P
Edad	Años	51	12	56	8	
Triglicéridos	mg/dL	157	77	269	153	0.006
Colesterol	mg/dL	201	51	255	48	0.001
HDL	mg/dL	38	11	30	7	0.005
LDL	mg/dL	138	45	200	67	0.001
APO-AI	mg/dL	143	42	111	32	0.004
APO-B-100	mg/dL	71	22	108	46	0.003
APO-AI/B-100		2.08	0.49	1.18	0.51	0.001
Indice Aterogénico		2.47	1.49	10	11.8	0.01
LDL/HDL		3.8	1.34	6.99	3.3	0.001

Tabla 4. Comparación de todas las variables en los grupos de hombres y mujeres.

Variable		Mujeres		Hombres		P
		X	SD	X	SD	
Edad	Años	51	10	57	9	0.04
Triglicéridos	mg/dL	210	99	245	161	NS
Colesterol	mg/dL	230	63	241	51	NS
HDL	mg/dL	36	11	31	8	NS
LDL	mg/dL	167	59	187	71	NS
APO-AI	mg/dL	142	40	111	33	0.004
APO-B-100	mg/dL	88	28	100	49	NS
APO-AI/B-100		1.74	0.61	1.34	0.65	0.03
IND Aterogénico		4.8	4.9	9	12	NS
LDL/HDL		5.3	3.57	6.3	3.03	NS
Grado de EC		1.94	1.11	2.74	1.14	0.01

Al hacer la correlación lineal de todos los pacientes, ésta se encontró significativa ($r > 0.50$) con el grado de EC. en los valores del colesterol total ($r=0.50$, $p < 0.001$); LDL/HDL ($r=0.51$, $p < 0.001$); APO-B-100 ($r=0.60$, $p < 0.001$) y APO-AI/B-100 ($r=-0.73$, $p < 0.001$). En ese mismo análisis se vio una correlación significativa entre

Tabla 5. Valores de apolipoproteínas AI y B-100 por grupos de edad.

Edad (Años)	APO-AI MG/DL	APO-B-100 MG/DL
	X	X
20-29	108.0	85
30-39	138.3	79.7
40-49	129.0	90.3
50-59	117.3	97.4
60-69	121.6	101.6

Tabla 6. Comparación de las variables en los grupos de EC leve y ausente.

Variable	Ausente		Leve		P
	X	SD	X	SD	
Edad	51	13	58	9	NS
Triglicéridos	157	77	202	65	NS
Colesterol	201	52	206	45	NS
HDL	38	12	33	6	NS
LDL	138	45	149	39	NS
APO-AI	143	42	112	45	NS
APO-B-100	71	22	61	19	NS
APO-AI/B-100	2.08	0.49	1.78	0.31	NS
Indice Aterogénico	2.47	1.49	2.95	0.63	NS
LDL/HDL	3.82	1.2	4.48	1.07	NS

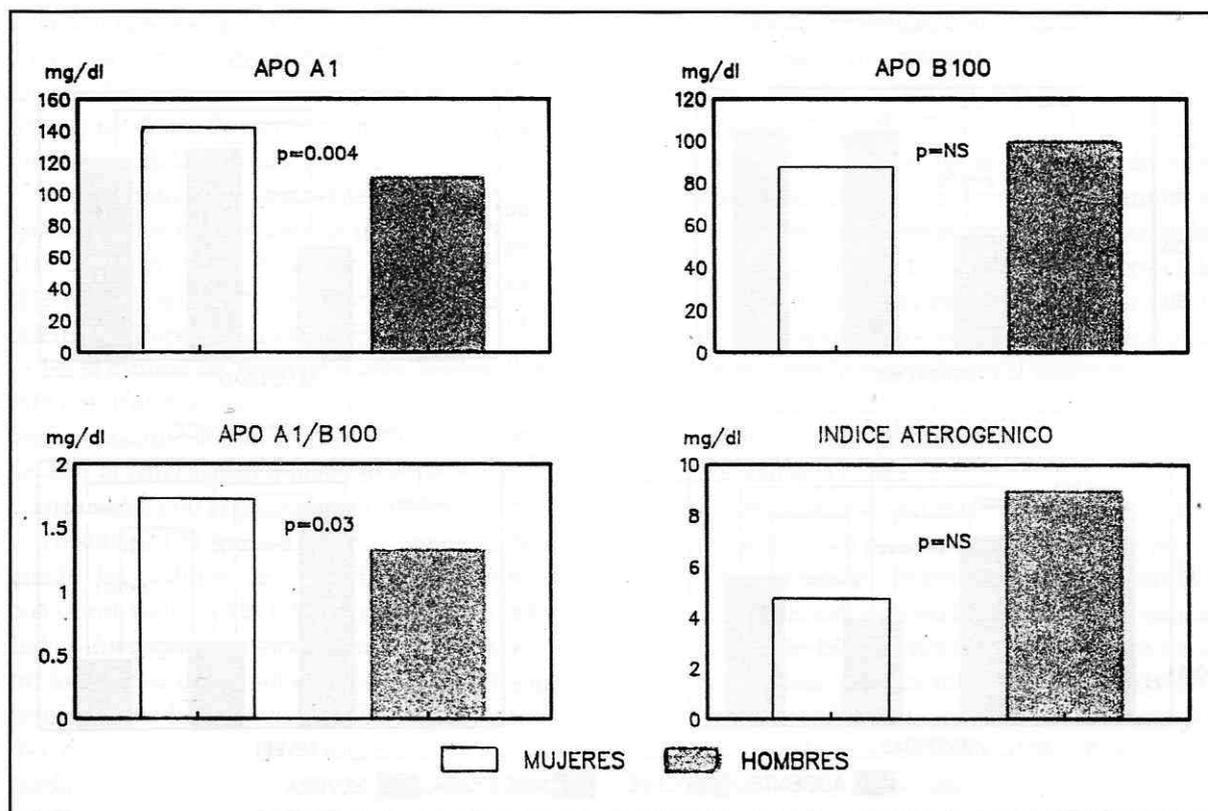


Figura 3. Valores Promedio de APO-AI y APO-B-100 e indice aterogénico en hombres y mujeres.

el colesterol total y LDL ($r=0.70$) y la APO-AI con HDL ($r=0.55$).

En la regresión múltiple de todos los pacientes y variables, se encontró dependencia significativa con bajo peso, para el valor de los triglicéridos con las

HDL ($r=-0.41$), del colesterol con las LDL, con buen peso ($r=0.70$) y del HDL con la APO-AI ($r=0.55$).

La regresión múltiple de todos los pacientes para el grado de EC dependió de la relación APO-AI/B-100 ($r=-0.73$) y del colesterol total ($r=0.50$).

Tabla 7. Comparación de las variables en el grupo de EC moderada y severa.

Variable	Moderado				Severo		
	X	SD (1.3)	P (2.4)	p (2.3)	X	SD (1.4)	P (3.4)
Edad	54	8	NS	NS	60	7	0.06
Triglicéridos	290	188	0.004	NS	273	127	NS
Colesterol	270	41	0.004	0.007	258	49	NS
HDL	29	6	0.01	NS	32	10	NS
LDL	210	71	0.001	NS	212	66	NS
APO-AI	113	21	0.01	NS	108	40	NS
APO-B-100	102	26	0.001	0.006	141	56	0.04
APO-AI/B-100	1.15	0.26	0.001	0.01	0.92	0.63	0.01
Indice Aterogénico	12	15.7	0.001	0.001	10.5	6.06	NS
LDL/HDL	7.65	3.7	0.001	0.02	7.3	3.18	NS

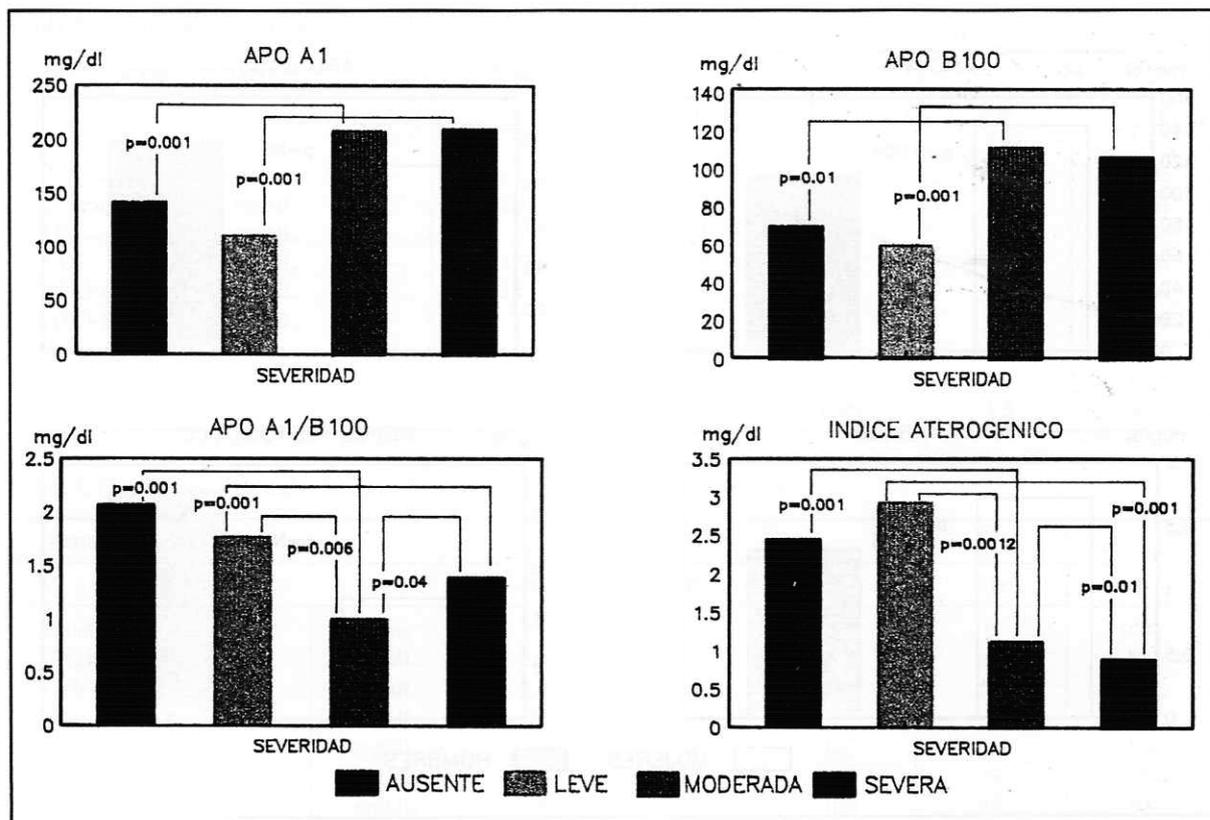


Figura 4. Valores promedio de APO-I y APO-B-100 según severidad de la enfermedad coronaria.

Al comparar los valores medios en los grupos sin EC y con los diferentes grados de EC, no se encontró diferencia significativa en ninguna de las variables entre los grupos sin EC y aquellos con EC leve (Tabla 6 y Figura 4).

Las medias de todas las variables del grupo de EC moderada fueron significativamente diferentes en los grupos sin EC y EC leve, a excepción del valor de triglicéridos, que no fue significativo (Tabla 7).

Las diferencias entre el grupo con EC severa y el grupo con EC leve fueron todas significativas, pero entre los grupos con EC moderada y severa, sólo son diferentes los triglicéridos, APO-AI B-100 e índice aterogénico (Tabla 7).

DISCUSION

Nuestro estudio mostró que la relación de APO-AI/APO-B-100 tiene mayor correlación con la EC comprobada angiográficamente, que la medi-

ción de lípidos séricos y lipoproteínas usuales. La medición de apolipoproteínas y su relación no diferenció adecuadamente los diferentes grados de EC, resultado éste confirmado por unos estudios y rebatido por otros (30, 31).

Desde el informe de Meller en la década de los 70 que mostró la relación inversa entre el colesterol HDL y la EC y propuso la hipótesis de que el HDL debía ayudar a la remoción del colesterol de la pared arterial, se han publicado numerosos estudios acerca del papel de las lipoproteínas como predictores de la EC. Más tarde se propuso que las apolipoproteínas, como parte de las lipoproteínas sean realmente factores más sensibles en esta predicción. Maciejko, por ejemplo, mostró cómo la APO-AI tiene mayor utilidad en identificar los pacientes con EC, que la medición de HDL (24).

El estudio de Naito y cols (30) mostró las mejores correlaciones para las APO-AI y B-100, junto con el HDL con valores similares, y mejoría de la predic-

ción con relación de APO-AI/APO-B-100, que fue confirmado en nuestro estudio. Los datos en el estudio de Naito mostraban diferencias importantes en los valores de los diferentes grupos de grado de EC, discriminándolos adecuadamente.

Por el contrario el estudio de Reinhart (31), aunque confirmó nuevamente la relación APO-AI/B-100 como el mejor predictor de EC, no mostró diferencias significativas entre los valores de los diferentes grupos de grado de EC.

En el estudio de Whyne y cols, la elevación de APO-B-100 fue asociada con EC determinada angiográficamente; sin embargo 19% de los pacientes con la enfermedad tenían cifras de APO-B-100 comparables con el grupo sin EC (25).

Hostmark (29) por su parte mostró que combinando los valores de APO-B, colesterol total, colesterol HDL y APO-AI en un índice que llamó Índice Aterogénico mejoraba la discriminación entre los sujetos con y sin estenosis coronaria. Estos resultados no fueron confirmados por nuestro estudio, en el que el índice aterogénico, no fue mejor predictor, por ejemplo, que la cifra de colesterol total en la mayoría de los casos.

El resultado de nuestro estudio muestra que aunque la determinación de APO-AI y APO-B-100 por separado tienen una correlación con la presencia de EC similar a mediciones como la del colesterol total y al índice CT/HDL, la-relación de APO-AI/APO B-100 mejora esta correlación, y aunque no diferencia los pacientes con enfermedad coronaria leve de los que no la padecen, sí lo hace con los grados de EC moderada y severa.

En nuestro país hay dos estudios (32, 33) de apolipoproteínas publicados por el grupo de Vargas y cols, de Manizales. Uno de ellos es un estudio de la distribución de los valores de las apoproteínas en una población de individuos mayores de 15 años.

En este estudio se observó que los niveles de APO-AI se incrementaban en los hombres hasta los 44 años y en las mujeres hasta los 59 años. El comportamiento de los niveles de APO-B-100 fue similar, y en general, los niveles de ambas lipoproteínas no se correlacionaron bien con la edad (32). En nuestro estudio, aunque no se tuvo en cuenta el sexo, también se encontró que la correla-

ción de apolipoproteínas con la edad es baja, y aunque no hubo diferencias significativas en las diferentes décadas, la APO-B-100 tendió a aumentar después de la cuarta década.

Con el advenimiento de la medición de estas partículas de las lipoproteínas se plantea el interrogante de si estas mediciones reemplazarán las mediciones habituales. La mayoría de grupos están de acuerdo en que sería prematuro afirmar que la medición de apolipoproteínas reemplace las otras mediciones, por lo menos hasta el momento, y esto especialmente debido a que las técnicas para su medición no han podido ser adecuadamente estandarizadas (17, 34).

En el presente estudio establecimos la sensibilidad y especificidad para las apolipoproteínas por no tener parámetros de valores normales comparables para la población en estudio, pero como índices predictores de EC se encontró significancia en la regresión lineal para la relación APO-AI/B-100, APO-B-100, LDL/HDL y CT y en la regresión múltiple, para la relación APO-AI/B-100 y el CT.

Además de los datos obtenidos con la medición de apolipoproteínas, en los últimos años ha cobrado especial interés la Lp(a), que en estudios epidemiológicos ha mostrado asociación con enfermedad aterosclerótica cardiovascular, especialmente en personas menores de 60 años. Más aún, se ha aislado esta partícula de la placa ateromatosa, sugiriendo que la Lp(a) atraviesa el endotelio mediante un proceso no mediado por receptor, y a este nivel o más profundo adquiere propiedades aterogénicas y trombogénicas, relacionadas con la similitud de la apoproteína (a) y el plasminógeno (35). La estandarización de las técnicas de medición de la Lp(a) también es la limitante en la actualidad para su aplicación clínica, aunque se han hecho múltiples ensayos en la diferenciación de las formas de presentación de la ateromatosis coronaria (36, 37).

Podemos concluir de nuestro estudio que la medición de apolipoproteínas en forma aislada no mejoró la información obtenida con la medición de lípidos habituales en cuanto a la predicción de aparición de EC, pero el índice APO-AI/B-100 mejoró francamente esa correlación. Aunque las diferencias

entre las medias de las variables de los grupos de grado de EC fueron significativas especialmente en el grupo sin EC y los de EC moderada y severa, la correlación es muy baja para poder decir que alguna de las variables, en particular las apolipoproteínas y su relación, discriminan adecuadamente los diferentes grados de EC.

SUMMARY

In order to establish the correlation between serie apolipoproteins (APO) A-I and B-100 and coronary heart disease (CHD), a blood sample for total cholesterol, triglycerides, HDL, APO-AI and APO-B 100 was obtained from each one of 52 patients that underwent coronary angiography between April and September of 1991. It was found that 65.4% of the patients were men and that 67.3% had CHD. There was a significant difference between the patients with and without CHD in all the variables studied. The APO-AI/B-100 ratio had the highest correlation with CHD.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Lic. Bact. Luz Clemencia Jiménez y al Servicio de Hemodinamia del Hospital San José, cuya amable colaboración hicieron posible la realización de los procedimientos de este estudio.

REFERENCIAS

- Consensus Conference. Lowering blood cholesterol to prevent heart disease. National Institutes of Health. Bethesda, MD. *JAMA* 1985; **253**: 2080-6.
- Greenspan F. Basic and clinical Endocrinology. 3a. Ed: Norwalk (Conn); Appleton & Lange; 1991: 663-93.
- Lipid Research Clinics Program. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. *JAMA* 1984; **251**: 351-64.
- Stokes J. Dyslipidemia as a risk factor for cardiovascular disease and untimely death: the Framingham Study. *Atherosclerosis Rev* 1988; **18**:49-57.
- Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: Framingham Study. *Am J Med* 1977; **62**: 707-15.
- Gotto A. Interrelationship of triglycerides with lipoproteins and high-density lipoproteins. *Am J Cardiol* 1990; **66 (Suppl)**: 20A-23A.
- Assmann G, Carmena R. Trastornos del metabolismo de los lípidos y cardiopatía coronaria; 1a. Ed; Munich: MMV; 1990: 43-51.
- Grundy SM. Cholesterol and coronary heart disease. *MA* 1986;256(20): 2849-58.
- Grundy S, Bearn A. El papel del colesterol en la aterosclerosis. 1a. Ed; Madrid; Jarpyo Editores; 1988: 5-22.
- Steinberg D, Witztum J. Lipoproteins and atherogenesis. *JAMA* 1990; **164 (23)**: 3047-52.
- Steiner G, Shafir E. Primary Hyperlipoproteinemias, 1a. Ed; EUA: McGraw-Hill; 1991: 23-74.
- Naito H, Galen R. Apolipoproteins: biochemistry, physiology and pathophysiology. *Clin Chem* 1985; **25 (3)**: 1-13.
- Brunzell JD, Sniderman AD, Albers JJ, Kwiterovich Jr PO. Apoproteins B and A-I and coronary artery disease in humans. *Arteriosclerosis* 1984; **4**: 79-83.
- Grundy S, Vega G. Role of apolipoprotein levels in clinical practice. *Arch Intern Med* 1990; **150**: 1579-82.
- Antero Y, Farkkila M, Kervinen K, et al. Regulation of low density lipoprotein apolipoprotein B levels. *Am Heart J* 1987; **113 (2)**: 508-13.
- Hegele R, Huang L, Herbert P, et al. Apolipoprotein B-gene DNA polymorphisms associated with myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986; **315(24)**: 1509-15.
- Knott TJ, Pease RJ, Powell M, et al. Complete protein sequence and identification of structural somains of human apolipoprotein B. *Nature* 1986; **323**: 734-37.
- Schonfeld G, Kleinman Y, Krul. The immunochemistry of apolipoprotein B. *Am Heart J* 1987; **113(2)**: 452-7.
- Yang CY, Chen SH, Gianturco S, et al. Sequence, structure, receptor-binding domains and internal repeats of human apolipoprotein B-100. *Nature* 1986; **323**: 738-49.
- Brunzell JD, Chait A, Albers JJ, et al. Metabolic consequences of genetic heterogeneity of lipoprotein composition. *Am Heart J*1987; **113 (2)**: 583-9.
- Austin M, King M, Vranizan K, Krauss R. Atherogenic lipoprotein phenotype. *Circulation* 1990; **82 (2)**: 495-505.
- Tikkanen M. Immunogenetic polymorphism of apolipoprotein B in humans: sutudies with a monoclonal anti-Ag(c) antibody. *Am Heart J* 1987; **113(2)**: 428-32.
- Goldstein J, Kita T, Brown M. Defective lipoprotein receptors and atherosclerosis. *N Engl J Med* 1983; **309 (5)**: 288-97.
- Maciejko J, Holmes D, Kottke B et al. Apolipoprotein A-1 as a marker of angiographically assessed coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1983;**309 (7)**: 385-89.
- Sniderman AD, Silberberg J. Is it time to measure apolipoprotein B?; *Arteriosclerosis* 1990;**10**: 665-7.
- Dennison B, Kikuchi D. Srinivasan S, Webber L and Berenson G. Measurement of apolipoprotein B as a screening test for identifying children with elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol. *J Ped* 1990;**117(3)**: 358-64.
- Lena G, Grundy S. Does measurement on apolipoprotein B have a place in cholesterol management. *Arteriosclerosis* 1990; **10 (5)**: 668-71.
- Dahlen G, Guyton J, Attar M, et al. Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation* 1986; **74 (4)**: 758-65.
- Hostmark A, Osland A, Simonsen S, Levorstad K. Lipoprotein related coronary risk factor in patients with angiographically defined coronary disease: relation to number of stenosed arteries. *J Intern Med* 1990; **228**:317-21.
- Naito H. The association of serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins with coronary disease assessed by coronary arteiography. *Ann N. Y. Acad Scien* 1985: 230-38.
- Reinhart R, Kosasih G, Arndt M, Broste S. Apolipoproteins A-1 and B as predictors of angiographically defined coronary artery disease. *Arch Intern Med* 1990; **150**: 1629-33.
- Vargas A, Molina D, Raad J, Cardona D. Apoproteínas A y B y perfil lipídico en pacientes con infarto de miocardio. *Act Med Col* 1991; **16(1)**: 30-8.
- Vargas A, Raad J, Cardona D, Molina D. Apoproteínas AI y B: valores de referencia para la población de Manizales. *Act Med Col* 1991;**16 (4)**: 182-97.
- Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP, et al. Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: Role of Lipoproteins cholesterol. *Am J Cardiol* 1980; **46**: 649-56.
- Scanu A, Lawn R, Berg K. Lipoprotein (a) and atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1991;**115 (3)**: 209-18.
- Qiu S, Theroux P, Genest J, et al. Lipoprotein (a) blood levels in unstable angina pectoris, acute myocardial infarction, and after thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1991; **67**: 1175-70.
- Tasaki H, Nakashima Y, Nandate H, et al. Comparison of serum lipid values in variant angina pectoris and fixed coronary artery disease with normal subjects. *Am J Cardiol* 1989; **63**: 1441-5.