

Niveles plasmáticos de apolipoproteínas en una población saludable de la Argentina: implicaciones en prevención cardiovascular

DANIEL SINIAWSKI^{MTSAC, 1}, WALTER MASSON^{†, 1}, IGNACIO BLURO¹, PATRICIA SORROCHE¹, WALTER SCORDO¹, JUAN KRAUSS^{MTSAC, 1}, ARTURO CAGIDE^{MTSAC, 1}

Recibido: 11/05/2009
Aceptado: 09/11/2009

Dirección para separatas:

Dr. Daniel A. Siniawski
Hospital Italiano de Buenos Aires
Clínica de Lípidos. Sección Prevención Cardiovascular - Servicio de Cardiología
Gascón 450
(C1181ACH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires
e-mail: daniel.siniawski@hospitalitaliano.org.ar

RESUMEN

Introducción

Estudios epidemiológicos y de intervención demostraron que el nivel de apolipoproteína B (ApoB), de apolipoproteína A1 (ApoA1) y la relación entre ambas son predictores independientes de riesgo cardiovascular. No disponemos de datos regionales actualizados sobre la distribución, los valores de referencia y las metas de estos biomarcadores.

Objetivos

1) Describir la distribución de ApoB, de ApoA1 y de la razón ApoB/ApoA1 (rApoB/ApoA1) en una población saludable de nuestro país. 2) Analizar la influencia del sexo, la edad, el peso corporal y el tabaquismo. 3) Inferir metas de ApoB aplicables a nuestra población.

Material y métodos

Se analizó la distribución de apolipoproteínas en donantes de sangre, según las variables descriptas. Se efectuaron análisis estadísticos univariados y multivariados. Se compararon percentiles preestablecidos de C-LDL con los correspondientes de ApoB.

Resultados

En 463 sujetos se midió la concentración de apolipoproteínas y en 263, el perfil lipídico convencional. Los hombres con respecto a las mujeres presentaron en promedio un nivel 9,3 mg/dl (IC 95% 4,08-14,52) mayor de ApoB, 22,23 mg/dl menor de ApoA1 (IC 95% 15,98-28,45) y una rApoB/ApoA1 0,15 (IC 95% 0,11-0,19) más elevada. Cada 10 años de edad, el nivel de ApoB aumentó 5,6 mg/dl (IC 95% 3,79-7,46) y 0,03 (0,02-0,05) la rApoB/ApoA1. Tener sobrepeso incrementó 7,9 mg/dl los niveles de ApoB (IC 95% 2,88-12,83) y 0,07 la rApoB/ApoA1 (IC 95% 0,04-0,11). Los percentiles 20 y 80 de C-LDL correspondieron a los valores más próximos a las metas recomendadas en sujetos con riesgo coronario elevado y bajo, < 100 y < 160 mg/dl, respectivamente. Los niveles de ApoB correspondientes a dichos percentiles fueron 72 y 117 mg/dl.

Conclusiones

El sexo, la edad y el peso corporal influyeron sobre los niveles de apolipoproteínas. Estos hallazgos podrían estar relacionados con el mayor riesgo cardiovascular observado en algunas subpoblaciones. Nuestros resultados sugieren la necesidad de revisar las metas actuales de ApoB.

REV ARGENT CARDIOL 2010;78:123-128.

Palabras clave > Apolipoproteínas - Lipoproteínas - Factores de riesgo - Evaluación del riesgo

Abreviaturas >

ApoA1 Apolipoproteína A1	DE Desviación estándar
ApoB Apolipoproteína B100	IMC Índice de masa corporal
C-HDL Colesterol de lipoproteínas de alta densidad	rApoB/ApoA1 Relación apolipoproteína B/apolipoproteína A1
C-LDL Colesterol de lipoproteínas de baja densidad	

INTRODUCCIÓN

El nivel plasmático de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) es un predictor indiscutible de riesgo cardiovascular y es la primera meta tera-

péutica lipídica, con objetivos bien establecidos. (1-3) El colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) se asocia inversamente con el riesgo de presentar eventos coronarios y en las guías es una meta secundaria con objetivos todavía no muy precisos. (1)

^{MTSAC} Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

[†] Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹ Hospital Italiano de Buenos Aires

Los puntajes clínicos tienden a subvalorar el riesgo cardiovascular en poblaciones jóvenes y en mujeres. (4, 5) Además, los estudios con estatinas demostraron que el riesgo residual es elevado a pesar de la obtención de metas de C-LDL bajas. (6) Por lo tanto, es fundamental la búsqueda de nuevos biomarcadores para identificar pacientes con riesgo vascular elevado y mejorar la efectividad clínica.

La apolipoproteína B 100 (ApoB) es el componente proteico principal de las partículas aterogénicas de muy baja densidad (VLDL), de densidad intermedia (IDL) y de baja densidad (LDL). La concentración plasmática de ApoB permite estimar el número total de partículas aterogénicas. (7)

La apolipoproteína A1 (ApoA1) es la proteína más importante del C-HDL y tiene una función crítica en el transporte reverso del colesterol. (8)

En los últimos años, estudios epidemiológicos y de intervención demostraron que la medición de la ApoB, de la ApoA1 o la relación entre ambas son predictores independientes de riesgo cardiovascular que superan a las mediciones lipídicas convencionales. (9-15). No disponemos de datos actualizados sobre niveles plasmáticos de ApoB y de ApoA1 en sujetos saludables de nuestro país.

Los objetivos de este estudio son: 1) describir los valores de ApoB, de ApoA1 y de la razón ApoB/ApoA1 (rApoB/ApoA1) en la población total, 2) analizar la influencia del sexo, la edad, el peso corporal y el tabaquismo sobre esos valores y 3) comparar percentiles de ApoB con los correspondientes a metas establecidas de C-LDL, con la finalidad de inferir metas de ApoB aplicables a nuestra población.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo-analítico, de corte transversal. La muestra se obtuvo en forma no probabilística, consecutiva, en el Servicio de Hemoterapia del Hospital Italiano de Buenos Aires. Los sujetos llenaron una ficha con datos clínicos básicos (edad, sexo, peso, talla, tratamiento con medicamentos y antecedentes de tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus o enfermedad cardiovascular previa). De dichas muestras y en forma totalmente anónima se obtuvo una fracción de sangre para realizar las mediciones de apolipoproteínas.

Criterio de inclusión: cualquier sujeto que concurrió al Servicio de Hemoterapia para donar sangre.

Criterios de exclusión: 1) enfermedad cardiovascular previa (infarto agudo de miocardio, angina inestable, angina crónica estable, cirugía de revascularización miocárdica, angioplastia coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, enfermedad de la aorta o cualquiera de sus ramas), 2) antecedentes personales de diabetes mellitus o hipertensión arterial, 3) tratamiento hipolipemiante y/o antihipertensivo.

Los niveles de apolipoproteínas se midieron por inmunofluorimetría cinética (IMMAGE® Immunochemistry System) y los niveles de colesterol total y triglicéridos por el método punto final enzimático. El nivel de C-HDL se obtuvo por el método enzimático directo y el de C-LDL se calculó

por la fórmula de Friedewald. Los valores de lipoproteínas y apolipoproteínas se expresaron en mg/dl.

Se analizó la distribución de las apolipoproteínas según el sexo, la edad (grupo I, < 30 años; grupo II, 30-44 años; grupo III, ≥45 años), el índice de masa corporal (IMC) y la presencia o no de tabaquismo. Finalmente, en la población total se compararon percentiles preestablecidos de C-LDL con los correspondientes de ApoB.

El estudio se realizó siguiendo las recomendaciones en investigación médica en sujetos humanos de la Declaración de Helsinki, las Guías de Buenas Prácticas Clínicas y el Comité de Ética local.

Estadística

Los datos continuos entre dos grupos se analizaron con la prueba de la *t* si la distribución de las variables era normal (ANOVA con más de dos grupos) o con la prueba de Wilcoxon si no lo era. El análisis de los datos categóricos se realizó con la prueba de chi cuadrado o la de Fisher. Se desarrolló posteriormente un modelo de regresión lineal múltiple, ajustando el valor de las apolipoproteínas al resto de las variables clínicas incluidas en el estudio. Se definió estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se reclutaron 463 sujetos. En todos se midieron la ApoB y la ApoA1 y en 263 se obtuvo la medición lipídica convencional. La edad (media ± DE) fue de 38 ± 9 años y el 68% eran hombres. El IMC (media ± DE) fue de $25,83 \pm 4,2$. El 53% de la población mostró un IMC < 25 (media ± DE $22,5 \pm 2$) y el 47% un IMC ≥ 25 (media ± DE $28,8 \pm 3,4$). La prevalencia de tabaquismo fue del 31%.

Los niveles en la población total fueron los siguientes (media ± DE): ApoB 93 ± 40 mg/dl, ApoA1 148 ± 31 mg/dl, rApoB/ApoA $0,65 \pm 0,22$, colesterol total 198 ± 41 mg/dl, C-LDL 128 ± 37 mg/dl, C-HDL 48 ± 13 mg/dl y triglicéridos 107 ± 79 mg/dl.

El nivel de ApoB fue menor en las mujeres que en los hombres en el análisis global (86 ± 23 mg/dl vs 96 ± 27 mg/dl; $p < 0,001$) y en el grupo II (82 ± 20 mg/dl vs 105 ± 25 mg/dl; $p < 0,0001$). Los grupos I y III mostraron una tendencia estadísticamente no significativa (Grupo I: 77 ± 20 mg/dl vs 80 ± 22 mg/dl; $p = ns$. Grupo III: 95 ± 27 mg/dl vs 102 ± 27 mg/dl; $p = ns$).

El nivel de ApoA1 fue mayor en las mujeres que en los hombres en el análisis global (164 ± 36 mg/dl vs 140 ± 26 mg/dl; $p < 0,0001$) y en los diferentes grupos etarios (Grupo I: 162 ± 32 mg/dl vs 142 ± 27 mg/dl; $p < 0,0001$. Grupo II: 167 ± 40 mg/dl vs 141 ± 26 mg/dl; $p < 0,001$. Grupo III: 162 ± 32 mg/dl vs 142 ± 27 mg/dl; $p < 0,0001$).

La rApoB/ApoA fue mayor en los hombres que en las mujeres en el análisis global ($0,70 \pm 0,21$ vs $0,54 \pm 0,17$; $p < 0,0001$) y en todos los grupos etarios (Grupo I: $0,60$ vs $0,47$; $p < 0,005$. Grupo II: $0,77$ vs $0,51$; $p < 0,001$. Grupo III: $0,73$ vs $0,60$; $p < 0,001$).

En las mujeres, el nivel de ApoB fue mayor en el grupo III (95 ± 27 mg/dl) que en los grupos I (77 ± 20 mg/dl) y II (82 ± 20 mg/dl), $p < 0,005$. En los hom-

bres, el nivel de ApoB fue menor en el grupo I (80 ± 23 mg/dl) que en los grupos II (105 ± 24 mg/dl) y III (102 ± 27 mg/dl), p < 0,005 (Tabla 1).

Los sujetos con un IMC < 25 presentaron un nivel mayor de ApoA1 (153 ± 70 vs 143 ± 49 mg/dl; p < 0,005), un nivel menor de ApoB (86 ± 25 vs 100 ± 25 mg/dl; p < 0,0001) y una rApoB/ApoA menor (0,58 vs 0,71; p < 0,0001) que las personas con un IMC ≥ 25. El mismo análisis comparando los grupos con un IMC < o ≥ 25 pero según el sexo mostró los siguientes resultados: Mujeres: ApoA 167 ± 07 vs 159 ± 26, p = 0,22; ApoB 82 ± 22 vs 95 ± 24, p < 0,005; rApoB/ApoA 0,50 vs 0,61, p < 0,0003. Hombres: ApoA 142 ± 25 vs 139 ± 26, p = ns; ApoB 89 ± 28 vs 100 ± 26, p < 0,005; rApoB/ApoA 0,65 vs 0,74, p < 0,0002 (Tabla 2).

El análisis multivariado, que incluyó la edad, el sexo, el IMC y el tabaquismo, mostró que los hombres tuvieron en promedio 9,3 mg/dl (IC 95% 4,08-14,52) más de ApoB que las mujeres, que cada 10 años de edad el nivel de ApoB aumentó 5,6 mg/dl (IC 95% 3,79-7,46) y que tener sobrepeso u obesidad (IMC ≥ 25) aumentó 7,9 mg/dl dicha apolipoproteína (IC 95% 2,88-12,83). Los fumadores tuvieron 4 mg/dl más de ApoB que los no fumadores, aunque dicha diferencia no fue significativa (IC 95% -0,95-9,18) (Tabla 3).

Luego de ajustar por las demás variables, los hombres tuvieron en promedio una rApoB/ApoA1 0,15 más alta que las mujeres (IC 95% 0,11-0,19), cada 10 años de edad el valor de la rApoB/ApoA1 aumentó 0,03 (IC

95% 0,02-0,05) y tener sobrepeso u obesidad aumentó 0,07 el valor de dicha relación (IC 95% 0,04-0,11). Los fumadores tuvieron una rApoB/ApoA1 0,04 mayor que los no fumadores, aunque dicha diferencia no alcanzó la significación estadística (IC 95% -0,004-0,7) (Tabla 3).

Al analizar los niveles de ApoA en el análisis multivariado, la única variable que mantuvo la significación estadística fue el sexo. Las mujeres mostraron en promedio 22,23 mg/dl más de ApoA1 que los hombres (IC 95% 15,98-28,45) independientemente de la edad, el IMC y el tabaquismo (Tabla 3).

El valor de C-LDL más próximo a 100 mg/dl correspondió al percentil 20 (96,38 mg/dl) y en el mismo percentil se observó un valor de ApoB de 71,56 mg/dl. El valor de C-LDL más próximo a 160 mg/dl correspondió al percentil 80 (158,04 mg/dl) y en el mismo percentil se observó un valor de ApoB de 117 mg/dl (Figura 1).

DISCUSIÓN

Estudios epidemiológicos efectuados en diferentes poblaciones demostraron que los valores plasmáticos de ApoB, de ApoA1 y de la rApoB/ApoA1 son mejores predictores de eventos cardiovasculares que el C-LDL, el C-HDL y la razón colesterol total/C-HDL, respectivamente. (7-15)

La distribución, los valores de referencia y las metas de ApoB (< 90 mg/dl en pacientes con riesgo

Tabla 1. Valores (media ± DE) de ApoA, ApoB y la rApoB/ApoA según el sexo y los grupos etarios

	Global			Grupo I (< 30 años)			Grupo II (30-44 años)			Grupo III (≥ 45 años)		
	H	M	p	H	M	p	H	M	p	H	M	p
ApoA (mg/dl)	140 ± 26	164 ± 36	< 0,001	142 ± 27	162 ± 32	< 0,001	141 ± 26	167 ± 40	< 0,001	142 ± 27	162 ± 32	< 0,001
ApoB (mg/dl)	96 ± 27	86 ± 23	< 0,001	80 ± 22	77 ± 20	ns	105 ± 25	82 ± 20	< 0,001	102 ± 27	95 ± 27	ns
rApoB/ApoA	0,70	0,54	< 0,001	0,60	0,47	< 0,005	0,77	0,51	< 0,001	0,73	0,60	< 0,001

H: Hombres. M: Mujeres.

Tabla 2. Distribución de los valores de ApoB, ApoA y rApoB/ApoA según el sexo y el peso corporal

	Global			Hombres			Mujeres		
	IMC < 25	IMC ≥ 25	p	IMC < 25	IMC ≥ 25	p	IMC < 25	IMC ≥ 25	p
ApoA (mg/dl)	153 ± 70	143 ± 49	< 0,005	142 ± 25	139 ± 26	ns	167 ± 07	159 ± 26	ns
ApoB (mg/dl)	86 ± 25	100 ± 25	< 0,0001	89 ± 28	100 ± 26	< 0,005	82 ± 22	95 ± 24	< 0,005
rApoB/ApoA	0,58	0,71	< 0,0001	0,65	0,74	< 0,0002	0,50	0,61	< 0,0003

Tabla 3. Análisis multivariado. Niveles de ApoB, ApoA1 y rApoB/ApoA ajustados por la edad, el sexo, el peso corporal y el tabaquismo

	ApoB		ApoA1		rApoB/ApoA	
	beta	IC 95%	beta	IC 95%	beta	IC 95%
Edad (cada 10 años)	5,6	3,79 / 7,46	0,76	-1,4 / 2,9	0,03	0,02 / 0,05
Sexo masculino	9,3	4,08 / 14,52	-22,23	-28,45 / -15,98	0,15	0,11 / 0,19
IMC > 25	7,9	2,88 / 12,83	-4,48	-10,42 / 1,46	0,07	0,04 / 0,11
Tabaquismo	4	-0,95 / 9,18	-1,55	-7,59 / 4,49	0,04	-0,004 / 0,7

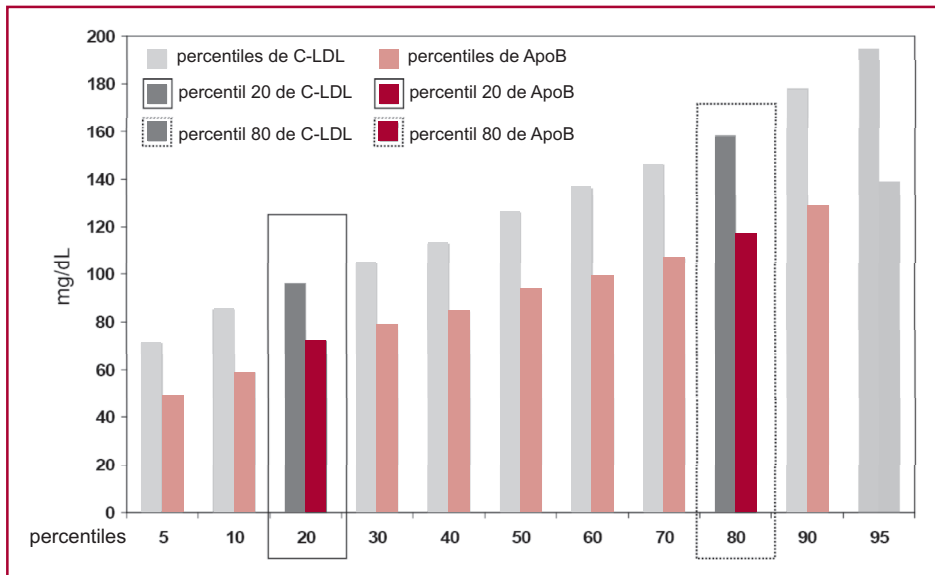


Fig. 1. En el gráfico se comparan percentiles crecientes de C-LDL con los correspondientes de ApoB. Los valores de C-LDL de los percentiles 20 y 80 son los más próximos a las metas sugeridas en sujetos con riesgo elevado y bajo, respectivamente, que corresponden a 72 y 117 mg/dl de ApoB.

elevado y < 130 mg/dl en pacientes de bajo riesgo) se obtuvieron de estudios epidemiológicos efectuados en los Estados Unidos hace aproximadamente 20 años. Además, las muestras evaluadas estaban constituidas por sujetos con una prevalencia baja de hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad coronaria y tratamiento con betabloqueantes, condiciones clínicas que pueden modificar los valores plasmáticos de ApoB. (15, 16) El nivel de ApoA1 todavía no se considera una meta terapéutica.

Los datos provenientes de los ensayos clínicos sugieren que el nivel de ApoB obtenido durante el tratamiento con estatinas podría ser un indicador mejor de beneficio clínico que el C-LDL. (17-22)

En nuestro estudio se analizó por primera vez la distribución de ApoB, de ApoA1 y de la rApoB/ApoA1 en una población joven y saludable de nuestro país.

En las mujeres, el nivel de ApoB fue significativamente menor que en los hombres (86 ± 23 mg/dl vs 96 ± 27 mg/dl), lo que sugiere que la meta deseable de este biomarcador debería diferir según el sexo. (23) Además, las mujeres presentaron una concentración mayor de ApoA1 y una rApoB/ApoA1 menor con respecto a los hombres. En el análisis multivariado, el promedio de ApoA1 en el sexo femenino fue 22 mg/dl mayor que en el masculino. Estos hallazgos podrían explicar en parte el riesgo vascular bajo que presenta la población femenina en la etapa premenopáusica. (24, 25)

Como ya se demostró previamente, el aumento de la edad se asoció con un incremento de la ApoB y de la rApoB/ApoA1. (16, 23, 26) Este resultado es probablemente uno de los mecanismos relacionados con el aumento del riesgo coronario observado durante el envejecimiento. La reducción de las concentraciones de ApoB y de la rApoB/ApoA1 podría representar una novedosa estrategia de prevención primaria y secundaria en sujetos de edad avanzada. (27, 28)

El sobrepeso se asoció con un nivel plasmático mayor de ApoB y una rApoB/ApoA1 más elevada. Este hallazgo es esperable debido a que los pacientes con obesidad abdominal y síndrome metabólico presentan frecuentemente hipertrigliceridemia, C-LDL pequeñas y densas y aumento de partículas aterogénicas, alteraciones reflejadas por el aumento en las concentraciones de ApoB. (29, 30)

Finalmente, determinamos que los percentiles 20 y 80 de C-LDL correspondieron aproximadamente a < 100 mg/dl y < 160 mg/dl, metas recomendadas en pacientes de riesgo elevado y bajo, respectivamente. Al examinar los mismos percentiles de ApoB, encontramos niveles de 72 y 117 mg/dl. Es importante recordar que el valor de 72 mg/dl se encuentra 18 mg por debajo de la meta de ApoB < 90 mg/dl recomendada por las guías y podría plantearse como un nuevo objetivo terapéutico en pacientes con riesgo vascular alto. (30) El valor de ApoB > 117 mg/dl correspondió al 20% de los individuos con mayor concentración de partículas aterogénicas y, por lo tanto, podría ser un nuevo marcador de riesgo aterogénico y vascular en sujetos aparentemente sanos. (15)

La rApoB/ApoA en el estudio INTERHEART fue el mejor predictor de riesgo de infarto de miocardio. En nuestro estudio, la media de la rApoB/ApoA1 resultó 0,65 correspondiente al cuarto decil del INTERHEART, que se asoció con una *odds ratio* de aproximadamente 2. El valor de 0,46 correspondiente al percentil 20 de nuestra población coincidió con el valor de referencia de los estudios INTERHEART y AMORIS y probablemente debería ser la meta intensiva de la rApoB/ApoA1 en pacientes con riesgo vascular elevado. (13-31)

Limitaciones

Dado el diseño de nuestro trabajo, no descartamos la posibilidad de sesgos, principalmente de selección.

Hemos incluido en el estudio una población saludable; sin embargo, no podemos descartar una prevalencia baja de aterosclerosis subclínica.

La extrapolación de nuestros resultados a los obtenidos en otros laboratorios requiere la utilización de la misma técnica de medición (inmunonefelometría) o de otra de precisión y exactitud similar (inmunoturbidimetría).

Implicaciones clínicas

La obtención de valores de ApoB o rApoB/ApoA1 menores a la media o al percentil 20 podrían considerarse nuevas metas para pacientes de riesgo moderado y elevado, respectivamente. El hallazgo de niveles elevados de estos biomarcadores (percentil 80) se podrían utilizar para mejorar la categorización de poblaciones de difícil evaluación con las puntuaciones de riesgo cardiovascular convencionales: jóvenes, mujeres, sujetos con sobrepeso o edad avanzada. Nuevos análisis con un número mayor de sujetos permitirán corroborar o ajustar estos resultados.

SUMMARY

Plasma Levels of Apolipoproteins in a Healthy Population of Argentina: Implications for Cardiovascular Prevention

Background

Epidemiological and intervention studies demonstrated that plasma levels of apolipoprotein B (ApoB), apolipoprotein A-1 (ApoA-1) and ApoB/A-1 ratio are independent predictors of cardiovascular risk. Yet, updated regional information regarding biomarkers distribution, reference values and goals is not available.

Objectives

1) To describe the distribution of ApoB, ApoA-1, and ApoB/A-1 ratio in a healthy population of Argentina. 2) To analyze the influence of gender, age, body weight and smoking habits. 3) To infer ApoB goals that can be applied to our population.

Material and Methods

We analyzed the distribution of apolipoproteins in blood donors according to the variables described using univariate and multivariate analyses. The preestablished percentiles of LDL-C were compared to those corresponding to ApoB.

Results

The concentration of apolipoproteins was measured in 463 subjects and conventional lipid profile was determined in 263. Compared to women, men had an average ApoB level 9.3 mg/dl higher (95% CI 4.08-14.52), ApoA-1 level 22.23 mg/dl lower (95% CI 15.98-28.45) and ApoB/A-1 ratio 0.25 higher (95% CI 0.11-0.19). ApoB levels increased 5.6 mg/dl (95% CI 3.79-7.46) and ApoB/A-1 ratio increased 0.03 (0.02-0.05) every 10 years of age. Overweight increased ApoB levels 7.9 mg/dl (95% CI 2.88-12.83) and ApoB/A-1 ratio increased 0.07 (95% CI 0.04-0.11). Percentiles 20 and 80 of LDL-C corresponded to values closer to the recommended goals in high and low coronary risk subjects, <100 and <160

mg/dl respectively. The corresponding levels of ApoB were 72 and 117 mg/dl.

Conclusions

Gender, age and body weight affected apolipoproteins levels. These findings might be related to the greatest cardiovascular risk observed in certain sub-populations. Our results suggest that current ApoB goals should be reviewed.

Key words > Apolipoproteins - Lipoproteins - Risk Factors - Risk Assessment

BIBLIOGRAFÍA

- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT Jr, Hunninghake DB, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
- Siniawski DA. La meta de colesterol en pacientes con riesgo vascular elevado. ¿Existe un umbral de beneficio? Evidencias, hipótesis e inferencias. *Rev Argent Cardiol* 2004;72:145-9.
- Berry JD, Lloyd-Jones DM, Garside DB, Greenland P. Framingham risk score and prediction of coronary heart disease death in young men. *Am Heart J* 2007;154:80-6.
- Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women. The Reynolds risk score. *JAMA* 2007;297:611-9.
- Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:438-45.
- Chan DC, Watts GF. Apolipoproteins as markers and managers of coronary risk. *QJM* 2006;99:277-87.
- van der Steeg WA, Holme I, Boekholdt SM, Larsen ML, Lindahl C, Stroes ESG, et al. High-Density lipoprotein cholesterol, high density lipoprotein particle size, and apolipoprotein A-I: significance for cardiovascular risk. The IDEAL and EPIC-Norfolk studies. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:634-42.
- Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001;358:2026-33.
- Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, Castro Cabezas M, Chapman MJ, Couture P, et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten country panel. *J Intern Med* 2006;259:247-58.
- Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB. Non-High-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005;112:3375-83.
- Walldius G, Jungner I, Aastveit AH, Holme I, Furberg CD, Sniderman AD. The apoB/apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between the plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:1355-63.
- McQueen MJ, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfeld J, et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART

study): a case-control study; INTERHEART study investigators. *Lancet* 2008;372:224-33.

14. Sierra-Johnson J, Fisher RM, Romero-Corral A, Somers VK, Lopez-Jimenez F, Öhrvik J, et al. Concentration of apolipoprotein B is comparable with the apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio and better than routine clinical lipid measurements in predicting coronary heart disease mortality: findings from a multi-ethnic US population. *Eur Heart J* 2009;30:710-7.

15. Grundy SM. Low-density lipoprotein, non-high-density lipoprotein, and apolipoprotein B as targets of lipid-lowering therapy. *Circulation* 2002;106:2526-9.

16. Bachorik PS, Lovejoy KL, Carroll MD, Johnson CL. Apolipoprotein B and AI distributions in the United States, 1988-1991: results of the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III). *Clin Chem* 1997;43:2364-78.

17. Gotto AM Jr, Whitney E, Stein EA, Shapiro DR, Clearfield M, Weis S, et al. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation* 2000;101:477-84.

18. Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, Roeters van Lennep JE, Frohlich J, Jungner I, et al. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin therapy treatment. *Lancet* 2003;361:777-80.

19. Walldius G, Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. *J Intern Med* 2004;255:188-205.

20. Kastelein JJP, van der Steeg WA, Holme I, Gaffney M, Cater NB, Barter P, et al; IDEAL Study Group. Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment. *Circulation* 2008;117:3002-9.

21. Stein EA, Sniderman A, Laskarzewski P. Assessment of reaching goal in patients with combined hyperlipidemia: low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, or apolipoprotein B. *Am J Cardiol* 2005;96:36K-43K.

22. Holme I, Cater NB, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, et al. Lipoprotein predictors of cardiovascular events in statin-treated patients with coronary heart disease. Insights from the Incremental Decrease in End-points through Aggressive Lipid-lowering trial (IDEAL). *Ann Med* 2008;40:456-64.

23. Schaefer EJ, Lamon-Fava F, Cohn SD, Schaefer MM, Ordovas JM, Castelli WP, et al. Effects of age, gender, and menopausal status on plasma low density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B levels in the Framingham offspring study. *J Lipid Res* 1994;35:779-92.

24. Matthan NR, Jalbert SM, Barret HR, Dolnikowski GG, Schaefer EJ, Lichtenstein AH. Gender-specific differences in the kinetics of nonfasting TRL, IDL, and LDL apolipoprotein B-100 in men and premenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1838-43.

25. Bittner V. Lipoprotein abnormalities related to women's health. *Am J Cardiol* 2002;90:771-84i.

26. Jungner I, Marcovina SM, Walldius G, Holme I, Kolar W, Steiner E. Apolipoprotein B and A-I values in 147 576 Swedish males and females, standardized according to the World Health Organization-International Federation of Clinical Chemistry First International Reference Materials. *Clin Chem* 1998;44:1641-9.

27. Sniderman AD, Holme I, Aasveit A, Furberg C, Walldius G, Jungner I. Relation of age, the apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio, and the risk of fatal myocardial infarction and implications for the primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2007;100:217-21.

28. Clarke R, Emberson JR, Parish S, Palmer A, Shipley M, Linksted P, et al. Cholesterol fractions and apolipoproteins as risk factors for heart disease mortality in older men. *Arch Intern Med* 2007;167:1373-8.

29. Sinderman AD, Faraj M. Apolipoprotein B, apolipoprotein A-I, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2007;18:633-7.

30. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology foundation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1512-24.

31. Walldius G, Jungner I. The apoB/apo A-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy— a review of the evidence. *J Intern Med* 2006; 259:493-519.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.