

CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS

La apolipoproteína-B como indicador bioquímico en la prevención del infarto del miocardio. Estudio preliminar en Cuba

Dr. Justo López Ftuz, Dr. José Illnait Ferrer, Téc. Enls Flojas Castañeda

López Ruiz, J. y otros: *La apolipoproteína-B como indicador bioquímico en la prevención del infarto del miocardio. Estudio preliminar en Cuba.*

Se estudiaron las concentraciones del colesterol total, triglicéridos y apolipoproteína-B en suero de un grupo de pacientes con infarto del miocardio agudo y de un grupo control. Se encontraron alteraciones de uno o más de los parámetros estudiados en el 46 % de los infartados y en el 23 % de los controles. Se plantea que la cuantificación de apolipoproteína-B fue el examen más útil para discriminar los infartados de los controles. Se hace una breve revisión de los resultados más recientes informados en la literatura y se comparan con nuestros resultados.

INTRODUCCION

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica constituye la primera causa de muerte en los países desarrollados.¹ En los Estados Unidos, el infarto agudo del miocardio es la afección que provoca la mayoría de las muertes que ocurren anualmente.² Una situación similar se presenta en la República Federal de Alemania, donde las enfermedades cardiovasculares son la causa número uno de muerte y de invalidez temprana.³

Producto del desarrollo alcanzado en el sector de la salud, Cuba ha pasado a formar parte del grupo de países desarrollados en cuanto a problemas de salud se refiere.⁴ Las estadísticas demuestran que la principal causa de muerte en nuestro país es el infarto del miocardio, el cual unido a los accidentes cerebrovasculares y los vasculares periféricos constituyen alrededor del 50 % de todas las muertes que ocurren anualmente, siendo la aterosclerosis el factor causante del 80 % de esos decesos.⁵

12 Médico Investigador agregado. Departamento de Bioquímica e Inmunología.

13 Candidato a Doctor en Ciencias. Investigador auxiliar. Departamento de Bioquímica e Inmunología.

14 Técnico medio en Bioquímica. Departamento de Bioquímica e Inmunología.

En muchos casos la primera manifestación clínica de la enfermedad ateromatosa es el infarto del miocardio sin previo aviso, debido a la obstrucción súbita de una arteria, importante para la irrigación del miocardio, cuya luz se encontraba estrechada previamente por el proceso ateromatoso. En otros casos esta estrechez, desarrollada lentamente durante décadas, condiciona manifestaciones clínicas como el dolor anginoso, la enfermedad arterial oclusiva periférica y la insuficiencia cerebrovascular. Estas afecciones en un estado avanzado presentan un cuadro clínico característico que permite su diagnóstico en la mayoría de los casos. Sin embargo, en una etapa temprana de la enfermedad, la sintomatología puede ser poco manifiesta y traer como consecuencia que el paciente no acuda en busca de ayuda médica o que el médico esté imposibilitado de hacer un diagnóstico adecuado, debido a la vaguedad de la sintomatología y la poca ayuda que pueden brindarle en esos casos los exámenes electrocardiográficos y bioquímicos a su disposición.

No es un hecho poco frecuente que al interrogar a un paciente que acude por primera vez al médico por presentar un infarto del miocardio, se obtenga información sobre síntomas previos como dolor de poca intensidad o "molestias" en la región precordial a los que el paciente no concedió la debida importancia o no recibió un diagnóstico y tratamiento adecuados.

Al tener en cuenta las consideraciones anteriores, se hace evidente la necesidad de diagnosticar la enfermedad aterosclerótica cuando ésta presenta sus primeras manifestaciones clínicas, evitando así que el paciente llegue a presentar afecciones causadas por estadios avanzados de la aterosclerosis como es el infarto cardíaco.

Se han propuesto varias teorías sobre la patogenia de la aterosclerosis y, a pesar de su diversidad en cuanto al evento inicial que desencadena este proceso, ninguna niega la función importante que desempeña el metabolismo lipídico en el desarrollo de esta enfermedad. La demostración de una relación entre los trastornos del metabolismo lipídico y el desarrollo de la aterosclerosis coronaria, se ha hecho evidente a partir de varios estudios epidemiológicos.⁶⁻⁸ Aunque la importancia relativa de los diferentes parámetros del metabolismo lipoproteico no ha sido establecida de forma concluyente, una serie de investigaciones indican que la cuantificación de las lipoproteínas se correlacionan mejor con la existencia de enfermedad coronaria que con los niveles plasmáticos de otros indicadores como el colesterol total y los triglicéridos.⁹⁻¹¹

En este trabajo se evalúan dos parámetros (colesterol total y triglicéridos), utilizados en la práctica médica de forma tradicional para conocer el estado del metabolismo lipídico de un paciente, y se realiza la cuantificación de apolipoproteína-B (Apo-B) en un grupo de pacientes que han padecido de infarto del miocardio y en un grupo utilizado como control. Los resultados de ambos grupos se comparan para conocer en qué medida los parámetros estudiados pueden ayudar a la identificación de individuos con un alto riesgo de infarto del miocardio.

MATERIAL Y METODO

Los sueros de los infartados se obtuvieron de pacientes con diagnósticos electrocardiográfico y bioquímico confirmados. Se tomó la muestra de sangre venosa dentro de las 48 horas posteriores al infarto. Se estudiaron 13 casos del sexo masculino entre los 43 y 80 años de edad.

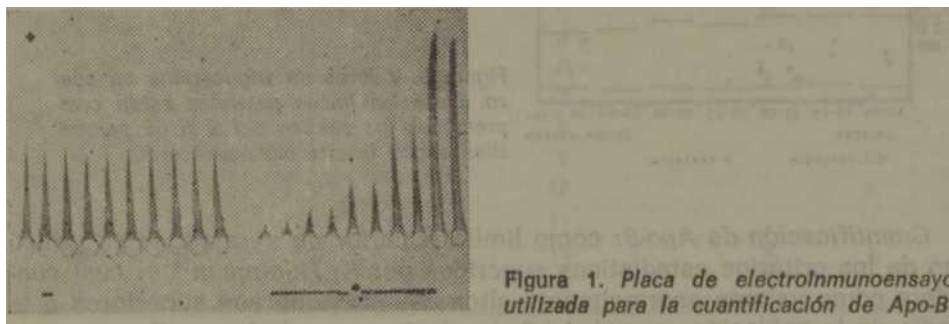
Como controles se utilizaron donantes voluntarios sin antecedentes de cardiopatía isquémica o insuficiencia vascular periférica. Se tomaron 13 controles escogidos al azar y con una composición de edades y sexo similar al grupo de infartados.

Las muestras de sangre se colectaron sin anticoagulantes y se trabajó con el suero obtenido por centrifugación a 2 500 g por 20 minutos. Los sueros se conservaron a 20 °C hasta el momento de ser analizados.

Las determinaciones de colesterol se realizaron por el método de D. Watson,¹² basado en la formación de un complejo coloreado al reaccionar el colesterol con anhídrido acético y ácido sulfúrico.

Los triglicéridos se cuantificaron con un juego de reactivos comercial de la firma Boehringer Mannheim de base enzimática.¹³ El suero control Precilip se utilizó para el control de calidad en ambas determinaciones.

La apolipoproteína-B se cuantificó por electroinmunoensayo^{14,15} utilizando anticuerpos producidos en nuestro laboratorio y un patrón secundario testado contra un patrón comercial del Instituto Behring, RFA. En cada placa se colocó una curva patrón como la que se muestra en la figura 1.

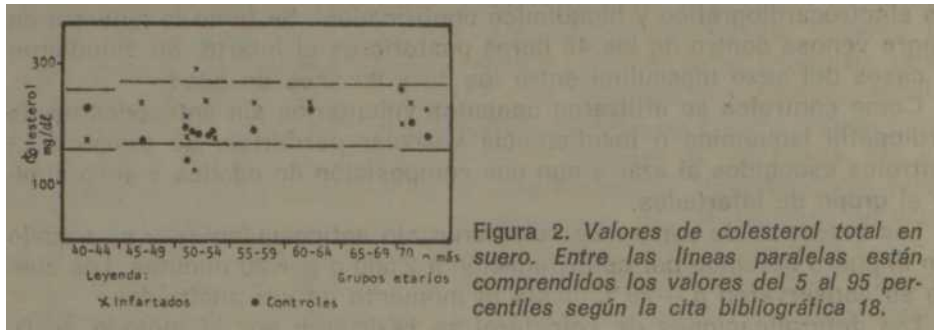


Como criterio de normalidad en relación con los valores de colesterol total y triglicéridos se tomaron como referencia los establecidos por *The Lipid Research Clinics Program Epidemiology Committee*,¹⁶ Se tomaron estos valores de referencia por no encontrar en la literatura revisada datos estadísticos confiables acerca de los valores normales de estos parámetros en nuestra población.

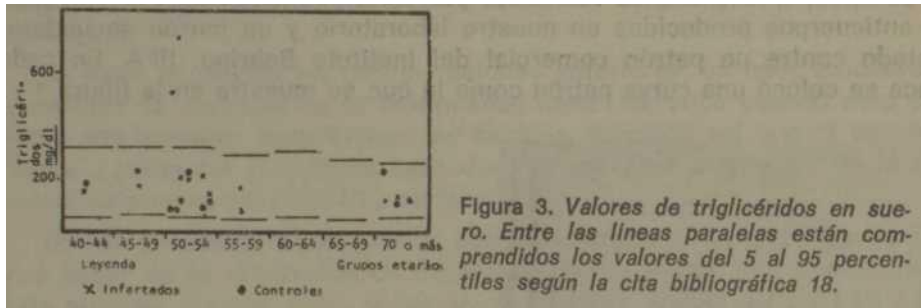
Como valores normales para la Apo-B se utilizaron los informados por *Avogaro y colaboradores*¹⁷ en un estudio de 60 individuos entre 20 y 60 años de edad, empleando la misma técnica utilizada en nuestro trabajo.

RESULTADOS

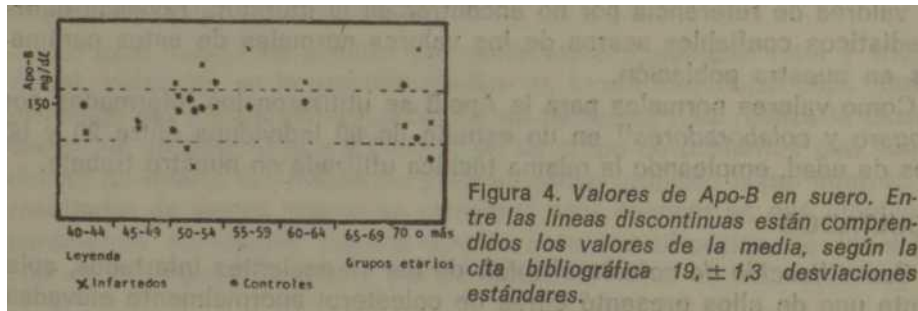
Cuantificación de colesterol total: de los 13 pacientes infartados, solamente uno de ellos presentó cifras de colesterol anormalmente elevadas, lo que representa el 7,7% de los casos estudiados. En el grupo control no se detectaron casos con niveles elevados de colesterol (figura 2).



Determinación de triglicéridos: tres de los casos infartados y uno de los controles presentaron valores elevados de triglicéridos como se muestra en la figura 3, para el 2 y 7,7 %, respectivamente.



Cuantificación de Apo-B: como límite superior de normalidad se utilizó uno de los criterios estadísticos sugeridos por *K. Thielmann*¹⁸ el cual considera como valores anormalmente altos aquéllos que son superiores a la media de la población normal +1.3 desviaciones estándares. De esta manera se encontró que 5 de los infartados y 2 de los controles presentaron cifras elevadas de Apo-B, para el 38,5 y 15,3 %, respectivamente (figura 4).



En la tabla 1 se resume el número y por ciento de infartados y controles que presentaron uno o más parámetros alterados. En la tabla 2 aparecen los 13 infartados y los 13 controles con las alteraciones detectadas.

Tabla 1. *Infartados y controles con uno o más parámetros afectados*

	No. de parámetros afectados			Total
	1	2	3	
Infartados	3	3	0	6 (46 %)
Controles	3	0	0	3 (23 %)

Tabla 2. *Afectación de colesterol total (CT), triglicéridos (TG) y apolipoproteína-B (Apo-B) en los controles y en los pacientes infartados*

Controles				Infartados			
No.	CT	TG	Apo-B	No.	CT	TG	Apo-B
1				1			
2				2			
3				3	x	x	
4				4		x	x
5				5			
6				6			
7				7			x
8			x	8			
9				9			x
10		x		10			x
11			x	11			
12				12		x	x
13				13			

DISCUSION

Se ha señalado en la literatura el poco valor de la determinación aislada de colesterol total como indicador de riesgo aterogénico.¹⁹ El estudio, ya clásico, de Framingham (citado por Assman)²⁰ demostró claramente que el valor pronóstico del colesterol total solamente tiene significación en los límites extremos de 160 y 320 *mg/dl*. Es decir, una persona tendrá poco riesgo aterogénico si tiene cifras de colesterol total por debajo de 160 *mg/dl* y tendrá alto riesgo por encima de 320 *mg/dl*, por lo que existe un gran solapamiento entre las curvas de colesterol de pacientes con enfermedad aterosclerótica coronaria y los controles sanos, entre los límites referidos.

Por otra parte, los límites superiores de normalidad utilizados en la práctica médica, a pesar de ofrecer alguna orientación diagnóstica, no tie-

rien en cuenta en la mayoría de los casos las variaciones que experimenta la concentración de colesterol en relación con la edad. En nuestro trabajo se ha tomado como referencia valores de colesterol con límites relacionados a grupos etarios. Como se observa en los resultados expuestos, sólo uno de los pacientes infartados hubiera sido detectado y tratado pro-filácticamente, tomando como único parámetro la concentración total de colesterol. Sin embargo, tanto a los triglicéridos se ha hallado una clara correlación estadística entre la hipertrigliceridemia y la incidencia de enfermedad coronaria.^{21,22} Sin embargo, la explicación patológica de esa correlación no ha sido encontrada satisfactoriamente y ha existido una información contradictoria entre los estudios epidemiológicos y clínicos informados hasta la fecha. En este estudio se ha observado cifras elevadas de triglicéridos en el 23 % de los infartados y en el 7 % de los controles.

La cuantificación de Apo-B fue la técnica que mejor diferenció el grupo de infartados y de controles. Se encontraron 5 infartados con valores elevados de Apo-B para el 38 % y 2 controles con valores discretamente elevados para el 15 %. Un hecho que debe destacarse es que 2 de los infartados con valores elevados de Apo-B tuvieron valores normales de triglicéridos y colesterol, de manera que hubiesen sido considerados como personas sanas si sólo se hubieran cuantificado estos dos parámetros, cuando en realidad presentaron cardiopatía coronaria. Resultados similares a los de este trabajo han sido informados en la literatura.

En un estudio bien documentado, *Alaupovic*²³ realizó la cuantificación de Apo-B en suero a 232 pacientes con aterosclerosis coronaria angiográficamente demostrada y a 106 pacientes con arterias coronarias normales. Los resultados de este estudio evidenciaron que los pacientes con enfermedad coronaria tienen valores de Apo-B en suero significativamente más elevados que los controles. Otro resultado interesante de ese estudio es que la Apo-B fue el parámetro indicador de patología coronaria más importante, entre varios de los estudiados, en los individuos con valores normales de colesterol total.

*Y. Messaoudia*²⁴ informa resultados que coinciden con los anteriores. Además, este autor encontró que en los pacientes diabéticos (los cuales presentan un riesgo de enfermedad vascular superior al resto de la población) es frecuente una discordancia entre los valores de colesterol total en suero, a veces normales o discretamente elevados, y los valores de Apo-B elevados; por lo que la cuantificación de Apo-B toma especial significación en estos pacientes.

*A. Sniderman*²⁵ también considera de gran interés la cuantificación de Apo-B en pacientes con niveles normales de colesterol total. Al estudiar un grupo de 58 pacientes con enfermedad coronaria angiográficamente demostrada y 31 pacientes sin coronariopatía, encontró elevaciones significativas de colesterol, triglicéridos y LDL-colesterol en el primer grupo; sin embargo, el parámetro que mejor discriminó ambos grupos fue la concentración de Apo-B en suero. En este trabajo el autor encontró un subgrupo de pacientes con enfermedad coronaria y valores normales de LDL-coles-

terol, pero con valores elevados de Apo-B similares a los encontrados en la hiperlipoproteinemia tipo II. A este cuadro le llamó hiperapobetalipoproteinemia para diferenciarlo de la afección anterior. Ambos trastornos tienen en común una elevación de los niveles de Apo-B y el padecimiento temprano de enfermedad ateromatosa coronaria. Según este autor, las modificaciones encontradas en las apolipoproteínas justifican la sustitución de la hipótesis lipídica sobre el desarrollo de la aterosclerosis por una hipótesis lipoproteica, de acuerdo con la cual el riesgo de enfermedad aterosclerótica sería proporcional a la cantidad de partículas de lipoproteínas y no a la concentración del colesterol total y triglicéridos en suero.

Como se ha visto existen resultados que evidencian la eficacia de la Apo-B como indicador bioquímico de enfermedad aterosclerótica. No obstante, se debe llamar la atención sobre el hecho de que uno de los pacientes infartados de nuestro estudio presentó cifras normales de Apo-B y valores elevados de colesterol y triglicéridos (tercer caso de la tabla 2), por lo que se considera que, a pesar de su utilidad, no existen suficientes argumentos para plantear la sustitución del lipidograma tradicional por la determinación de Apo-B como única investigación. Es nuestra opinión que la Apo-B puede ser un indicador muy útil teniendo en cuenta, además, el resto de los parámetros indicadores del estado del metabolismo lipídico.

Un último aspecto que es necesario comentar es sobre la validez del grupo control que se ha utilizado en este trabajo. Es evidente que sólo con el interrogatorio sobre sintomatología de enfermedad coronaria o vascular periférica, no se puede tener un criterio de normalidad con la confiabilidad deseada ya que, a pesar de no haber manifestado síntomas hasta el momento del interrogatorio, algunos de los casos tomados como controles pueden presentar un mayor o menor grado de aterosclerosis asintomática y debutar clínicamente, después de la toma de la muestra, con un infarto del miocardio o un accidente vascular encefálico. Esta posibilidad se manifiesta más en los casos del grupo control con algún parámetro alterado. Desafortunadamente, las técnicas disponibles para garantizar la presencia o no de cardiopatía ateromatosa no están a nuestro alcance para su utilización en un estudio con estas características.

Se considera que el resultado de nuestro trabajo puede servir de ayuda en el estudio de aquellos pacientes que se presentan ante el médico con un cuadro clínico no bien definido, pero sugestivo de afección coronaria aterosclerótica. Un aspecto que debe valorarse es que la metodología utilizada en este trabajo resulta extraordinariamente económica en cuanto a la cuantificación de Apo-B se refiere, pues los reactivos claves para su realización (anticuerpos y patrones) son producidos en nuestro laboratorio en cantidades suficientes para la extensión de la misma a nuestro sistema de salud, lo que posibilitará el estudio de un mayor número de casos y la obtención de una información más completa sobre los valores normales y patológicos de Apo-B en nuestra población.

CONCLUSIONES

1. El 46 % de los infartados y el 23 % de los controles, mostraron alteraciones en alguno de los parámetros estudiados.

2. Tres de los infartados presentaron alteraciones de más de uno de los parámetros estudiados. Ninguno de los controles tuvo más de uno de ellos alterado.
3. La cuantificación de Apo-B resultó el examen que discriminó un mayor número de infartados entre los casos estudiados.

SUMMARY

López Ruiz, J. et al.: *Apolipoprotein-B as biochemical predictor in the prevention of myocardial infarction. Preliminary study in Cuba.*

Total serum cholesterol, triglycerid and apolipoprotein-B concentrations were studied in a group of patients undergoing acute myocardial infarction and in a control group. Alterations were found in one or more of the parameters studied in 46 % of infarcted patients and in 23 % of the Controls. It is stated that quantification of apolipoprotein-B was the most useful examination to discriminate infarcted patients from Controls. A brief review of the most recently reported results in the literature is made, comparing them with our results.

RÉSUMÉ

López Ruiz, J. et al.: *L'apolipoprotéine-B comme indicateur biochimique dans la prévention de l'infarctus du myocarde. Etude préliminaire a Cuba.*

Les auteurs ont étudié les taux de cholestérol total, de triglycérides et d'apolipoprotéine-B dans le sérum d'un groupe de malades atteints d'infarctus aigu du myocarde et d'un groupe de contrôle, ils ont trouvé des altérations d'un ou plusieurs des paramètres étudiés dans 46 % des malades et dans 23 % des témoins. Le dosage de l'apolipoprotéine-B a été l'examen le plus utile pour discriminer les sujets atteints d'infarctus des sujets de contrôle. Les résultats les plus récemment rapportés dans la littérature sont revus et comparés à ceux obtenus dans cette étude.

BIBLIOGRAFIA

1. Dollery, C. T.: Cause and treatment of atherosclerosis. *Nature* 297: 286, 1982.
2. Mahley, R. W.: Cellular and molecular biology of lipoprotein metabolism in atherosclerosis. *Diabetes (Suppl 2)* 30: 60, 1981.
3. Assmann, G.: Lipid metabolism and atherosclerosis. 1ra. ed., F. K. Schattauer Verlag GmbH, Stuttgart (RFA), 1982.
4. Mahler, H.: Conferencia Internacional Salud para Todos: 25 años de experiencia cubana. Palacio de las Convenciones, Ciudad de La Habana, 1983.
5. Hernández, A.: Atención primaria de la aterosclerosis en Cuba. Conferencia Internacional Salud para Todos: 25 años de experiencia cubana. Palacio de las Convenciones, Ciudad de La Habana, 1983.
6. Nichols, A. V.: Human serum lipoproteins and their interrelationships. *Adv Biol Med Phys* 11: 109, 1967.
7. Fredrickson, D. S. et al.: Fat transport in lipoproteins: an integrated approach to mechanism and disorders. *N Engl J Med* 276: 94, 1967.
8. Kannel, W. B. et al.: Risk factors in coronary heart disease. An evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med* 61: 888, 1964.
9. Mahley, R. W.: Atherogenic hyperlipoproteinemia. *Clin Med North Am* 66: 375, 1982.
10. Sniderman et al.: Association of hyperapobetalipoproteinemia with endogenous hypertriglyceridemia and atherosclerosis. *Ann intern Med* 97: 833, 1982.
11. Pilger, E. et al.: Risk factors for peripheral atherosclerosis. Retrospective evaluation by stepwise discriminant analysis. *Arteriosclerosis* 3: 57, 1983.

12. *Watson, D.*: Clin Chlm Acta 5: 637, 1960. *In*: Instruction sheets for manual assays. Boehringer Mannheim, 1983.
13. *Lange, H. et al.*: Instruction sheets for manual assays. Comunicación personal. Boehringer Mannheim, 1983.
14. *Lawrell, C. B.*: Electroinmunoassay. Scand J Lab Clin Invest (Suppl 124) 29: 21, 1972.
15. *Curry, M. D. y et al.*: Electroimmunoassay, radioimmunoassay and radialimmunodif- fusion assay evaluated for quantification of human apolipoprotein-B. Clin Chem 24: 280, 1978.
16. *The Upid Research Clinlc Program Epidemiology Commlltte*: The Lipid Research Pro- gram Prevalence Study. Circulation 60: 427, 1979.
17. *Avogaro, P. et al.*: HDL-cholesterol, apolipoproteins A-I and B, age and índex body weight. Atherosclerosis 31: 85, 1978.
18. *Thielmann, K.*: Principios de metodología en Bioquímica Clínica. Ira. ed. Jena (RDA), La Habana, Cuba. Ed. Organismos. Instituto Cubano del Libro, 1973. P. 97.
19. *Fernet, P.; M. Cartón*: Clinical valúes of different tests in health screening. XI International Congress of Clinical Chemistry. Berlin-New York, Ed. Walter de Gruyter and Co., 1982.
20. *Assmann, G.*: Lipid Metabolism and Atherosclerosis. 1ra. ed., Stuttgart (RFA), F. K. Schattauer Verlag GmbH, 1982. P. 12.
21. *Böttiger, L. E.; L. A. Carlson*: Risk factors for ischaemic vascular death for men in the Stockholm prospectivo study. Atherosclerosis 36: 398, 1980.
22. *Carlson, L. A.; L. E. Bottiger*: Ischaemic heart disease in relation to fasting valúes of plasma triglycerides and cholesterol. Stockholm prospectve study. Lancet 1: 865, 1972.
23. *Alaupovic, P.*: Structure and function of plasma lipoproteins with particular regard to hyperlipoproteinemias and atherosclerosis. Ann Biol Clin 38: 83, 1980.
24. *Messaoudla, Y.*: Interet de la determinatlon de l'apolipoprotóine-B dans l'évaluation du risque athérogéne. Arch inst Pasteur Tunis 59: 217, 1982.
25. *Sniderman, A. y otros*: Association of coronary atherosclerosis with hyperapobetali- poproteinemia (increase protein but normal cholesterol levels in human plasma-lipo- protelns). Proc Nat Acad Sci USA 77: 604, 1980.

Recibido: 14 de agosto de 1984

Aprobado: 20 de febrero de 1985

Dr. *Justo López Ruiz*

Centro Nacional de Investigaciones Científicas

Departamento de Bioquímica e Inmunología

Dirección de Biomedicina

Ave. 25 y 158. Cubanacán

Ciudad de La Habana

Cuba