



Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

ISSN: 0325-2957

ISSN: 1851-6114

actabioq@fbpba.org.ar

Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires
Argentina

Coniglio, Raúl Ignacio

Apolipoproteína B: sus ventajas en el manejo del riesgo cardiovascular aterosclerótico

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, vol. 55, núm. 1, 2021, -Marzo, pp. 11-20

Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires

Buenos Aires, Argentina

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53566167003>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

Apolipoproteína B: sus ventajas en el manejo del riesgo cardiovascular aterosclerótico

► Raúl Ignacio Coniglio^{1a*}

¹ Doctor de la Universidad de Buenos Aires (Bioquímica Clínica).

^a Ex Jefe del Laboratorio del Hospital Artémides Zatti - Viedma.
Ex Director del Instituto Bioquímico Clínico Integral SRL - Viedma. Provincia de Río Negro. República Argentina.

* Autor para correspondencia.

Resumen

Se analiza la determinación de apolipoproteína B (Apo B) en la evaluación y tratamiento de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) con respecto a tres aspectos: a) marcador de riesgo aterogénico; b) ventajas sobre los lípidos; c) utilidad en el laboratorio bioquímico. Apo B participa en la aterogénesis. Habitualmente las partículas lipoproteicas aterogénicas se evalúan por su contenido en colesterol pero su masa por partícula es muy variable. Sin embargo, cada partícula tiene una molécula de Apo B por lo que es un estimador de su número y marcador de riesgo. Apo B desempeña un rol causal y explica mejor que el colesterol LDL (C-LDL) la relación etiológica con la enfermedad, tiene mayor capacidad discriminante que los lípidos, agregación familiar y mejor parámetro para el manejo del tratamiento en presencia de C-LDL < 70 mg/dL, hipertrigliceridemia moderada, síndrome metabólico, obesidad y diabetes. Puede determinarse sin ayuno previo con trazabilidad respecto de un patrón de referencia, comparabilidad y armonía de los resultados entre los laboratorios y menor error analítico que el colesterol no-HDL. C-LDL sigue siendo el objetivo primario para la evaluación y tratamiento del riesgo aterogénico. Por consenso se han informado los valores de corte para Apo B según categorías de riesgo de ECVA y se recomendó su uso cuando sea posible determinarla. Apo B es un excelente marcador de riesgo aterogénico, presenta mayor exactitud y precisión que los lípidos y su inclusión en el manejo de casos clínicos específicos contribuye a mejorar la calidad del tratamiento.

Palabras clave: Apolipoproteína B; Enfermedad cardiovascular aterosclerótica; Riesgo cardiovascular; Colesterol transportado por LDL; Colesterol no transportado por HDL

Apolipoprotein B: its advantages in the assessment of atherosclerotic cardiovascular risk

Abstract

The determination of apolipoprotein B (Apo B) in the evaluation and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease (ACVD) is analyzed, referring to three aspects: a) marker of atherogenic risk; b) advantages over lipids; c) utility in the biochemical laboratory. Apo B participates in atherogenesis. Atherogenic lipoprotein particles are usually evaluated for their cholesterol content, but their mass per particle is highly variable. However, each particle has an Apo B molecule so it is an estimator of its number and a marker of risk. Apo B plays a causal role and explains better than LDL cholesterol (LDL-C) the etiological

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana
Incorporada al Chemical Abstract Service.
Código bibliográfico: ABCLDL.
ISSN 0325-2957 (impresa)
ISSN 1851-6114 (en línea)
ISSN 1852-396X (CD-ROM)

relationship with the disease; it has a greater discriminating capacity than lipids, family aggregation and it is a better parameter for the management of treatment in the presence of LDL-C<70 mg/dL, moderate hypertriglyceridemia, metabolic syndrome, obesity, and diabetes. It can be determined without prior fasting with traceability to a reference standard, comparability and harmony of results between laboratories and lower analytical error than non-HDL cholesterol. LDL-C remains the primary endpoint for the evaluation and treatment of atherogenic risk. By consensus, cut-off values for Apo B have been reported according to ACVD risk categories and its use was recommended when it is possible to determine it. Apo B is an excellent marker of atherogenic risk, it has greater accuracy and precision than lipids and its inclusion in the management of specific clinical cases contributes to improving the quality of treatment.

Keywords: Apolipoprotein B; Atherosclerotic cardiovascular disease; Cardiovascular risk; LDL-cholesterol; Non-HDL cholesterol

Apolipoproteína B: suas vantagens no manejo do risco cardiovascular aterosclerótico

Resumo

A determinação da apolipoproteína B (Apo B) na avaliação e tratamento da doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) é analisada, referindo-se a três aspectos: a) marcador de risco aterogênico; b) vantagens sobre os lipídios; c) utilidade no laboratório bioquímico. Apo B participa da aterogênese. As partículas de lipoproteína aterogênica são geralmente avaliadas quanto ao seu conteúdo de colesterol, mas sua massa por partícula é altamente variável. No entanto, cada partícula possui uma molécula de Apo B, por isso é um estimador de seu número e um marcador de risco. A Apo B tem papel causal e explica melhor que o colesterol LDL (C-LDL) a relação etiológica com a doença, tem maior capacidade discriminante que os lipídios, agregação familiar e melhor parâmetro para o manejo do tratamento na presença de C-LDL<70 mg/dL, hipertrigliceridemia moderada, síndrome metabólica, obesidade e diabetes. Pode ser determinado sem jejum prévio com rastreabilidade a respeito de um padrão de referência, comparabilidade e harmonia de resultados entre laboratórios e menor erro analítico do que o colesterol não-HDL. O C-LDL continua sendo o objetivo primário para a avaliação e tratamento do risco aterogênico. Por consenso, os valores de corte da Apo B foram reportados de acordo com as categorias de risco de DCVA e seu uso foi recomendado quando possível. A Apo B é um excelente marcador de risco aterogênico, possui maior acurácia e precisão que os lipídeos e sua inclusão no manejo de casos clínicos específicos contribui para a melhoria da qualidade do tratamento.

Palavras-chave: Apolipoproteína B; Doença cardiovascular aterosclerótica; Risco cardiovascular; Colesterol transportado por LDL; Colesterol não transportado por HDL

Introducción

En esta revisión se analizan las ventajas que ofrece la determinación de la apolipoproteína B (Apo B) en la evaluación y manejo del tratamiento del riesgo para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA). El desarrollo se realiza sobre tres aspectos: a) La Apo B como marcador de riesgo aterogénico; b) Ventajas que ésta ofrece respecto de los lípidos; c) Utilidad en el laboratorio bioquímico-clínico en la evaluación del riesgo aterogénico.

Apo B como marcador de riesgo aterogénico

La aterogénesis es un proceso de naturaleza inflamatoria e inmunorreactiva en el cual intervienen numerosos y complejos eventos. En los primeros estadios se produce el ingreso en el subendotelio de lipoproteínas que contienen la Apo B, su fijación a los proteoglicanos, modificación

dentro de la pared arterial y reclutamiento de monocitos desde la circulación sanguínea a través de la participación de moléculas de adhesión y su ingreso en el espacio subintimal (1) (2) (3). Estos monocitos se transforman en macrófagos y fagocitan los complejos formados para denominarse entonces células espumosas. Existe evidencia que las células musculares lisas también son capaces de internalizar los lípidos y formar células espumosas del mismo modo que lo hacen los macrófagos contribuyendo significativamente al total de colesterol en el ateroma (4).

La fagocitosis de los complejos lipoproteicos es uno de los mecanismos por los cuales los macrófagos incorporan lípidos y dan lugar a las células espumosas en un proceso que es crucial para la aterogénesis y que puede afectar significativamente la estabilidad de la placa aterosclerótica (5). En el mismo intervienen numerosos mecanismos dependientes de receptores *scavenger* (barredores). Sin embargo, ni la interacción con los receptores, ni la modificación de lipoproteínas explica completamente la formación de células espumosas. Existe evidencia que

los macrófagos son capaces de internalizar lipoproteínas nativas (sin modificaciones previas) por medio de la pinocitosis, un mecanismo inespecífico no mediado por receptores, lo cual ha sido comprobado tanto *in vitro* (6) como *in vivo* (7).

En este complejo proceso se liberan múltiples citoquinas secretadas por las células presentes en el lugar, entre ellas, células endoteliales, macrófagos, leucocitos, linfocitos T y células musculares lisas (que migran desde la capa media de la pared arterial); participan también factores de crecimiento, enzimas y otras moléculas más pequeñas como el óxido nítrico. Según resulte el balance de los efectos producidos por la interacción de estos participantes puede conducir, con el transcurrir de los años, a formar lo que se denomina un ateroma, llegando a obstruir parcial o totalmente la luz arterial y, en algunos casos, romperse generando una trombosis en la arteria con la isquemia correspondiente en los tejidos comprometidos (1).

La Apo B en el subendotelio participa en la iniciación y progresión de la aterogénesis a través de la fijación de la partícula lipoproteica a los proteoglicanos, proceso en el cual participan algunas enzimas, como la esfingomielinasa (secretada por las células endoteliales), la lipoproteín-lipasa (secretada por los macrófagos) que actúa fijando la lipoproteína a la matriz arterial y la fosfolipasa A2. Luego que la unión se ha producido ocurren modificaciones y cambios conformacionales, y por el tamaño del complejo, el retorno de la partícula hacia la luz arterial ya no es posible y son fagocitados por los macrófagos conduciendo a la formación de células espumosas (3).

Las partículas lipoproteicas que pueden ingresar a través del endotelio tienen un diámetro aproximado menor de 70 nm y han sido fotografiadas retenidas en el subendotelio (8); algunas entran y salen como LDL (lipoproteínas de baja densidad), Lp(a) [lipoproteína (a)], otras entran y posiblemente pueden salir, como IDL (lipoproteínas de densidad intermedia) y remanentes de VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) y de quilomicrones (Q), aunque las VLDL grandes y los Q, por su tamaño, no pueden ingresar a la íntima arterial (9). Sin embargo, ha sido reportado que, aunque las VLDL típicas no se asocian significativamente con la disfunción endotelial, se ha observado que las VLDL ricas en triglicéridos tienen un efecto inhibitorio en la relación dependiente del endotelio, con lo cual pueden incrementar la capacidad aterogénica; más aún, las HDL parecen tener un efecto protector del endotelio frente a la acción de las VLDL (10).

Las funciones de las apolipoproteínas se relacionan con la estabilidad estructural de la partícula lipoproteica, modulan la actividad de las enzimas que intervienen en el metabolismo de las lipoproteínas y reconocen receptores específicos celulares actuando como ligandos. La Apo B es una glicoproteína anfipática, con los grupos polares de los aminoácidos dirigidos hacia la fase acuosa y los no polares hacia la fase lipídica, configurando una micromicela

y confiriendo estabilidad estructural a la partícula (11). La Apo B tiene varias isoformas provenientes de un mismo gen ubicado en el cromosoma 2; las principales son la isoforma Apo B-100 (550 kDa, 4536 aminoácidos) sintetizada en los hepatocitos, y la sintetizada en los enterocitos, pero modificada en el ARN mensajero, que se secreta como Apo B-48 (265 kDa, 2152 aminoácidos) (12); esta modificación le hace perder la región que le permite unirse al receptor LDL (11). Varios polimorfismos han sido descritos para el gen de Apo B, los cuales se traducen en cambios en el transporte de lípidos y también en su unión al receptor LDL generando incrementos en el riesgo aterogénico (13).

El rol causal de las lipoproteínas en el proceso aterogénico ha sido mostrado por estudios experimentales, anatomoclínicos, genéticos, epidemiológicos longitudinales, retrospectivos de casos y controles, por aleatorización mendeliana y por estudios clínicos aleatorizados a doble ciego. Con ellos se ha demostrado que la partícula de LDL interviene en la iniciación y progresión de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, y cuando es evaluada a través de su contenido en colesterol, la disminución de colesterol transportado por LDL (C-LDL) se asocia en forma log-lineal con un descenso fuerte y gradual de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. También se ha determinado que la reducción relativa y absoluta del riesgo es proporcional a la magnitud de la reducción de C-LDL; cuanto más temprano en la vida se disminuye la concentración de C-LDL en individuos de alto riesgo cardiovascular, más temprano aparecen las ventajas, sobre todo en el caso de la hipercolesterolemia familiar (15).

Sin embargo, el riesgo aterogénico está más directamente relacionado con el número de partículas lipoproteicas aterogénicas que con su contenido en colesterol (16) y, por tener éstas sólo una molécula de Apo B por partícula, la concentración de Apo B es directamente proporcional al número de partículas aterogénicas, por lo cual la Apo B es un marcador aterogénico. Las partículas aterogénicas con Apo B son: remanentes de Q, VLDL y sus remanentes, IDL, LDL y Lp(a) (17) (18).

En un estudio genético que utilizó aleatorización mendeliana multivariable se demostró que la Apo B tenía un rol causal y explicaba mejor que el C-LDL la relación etiológica con la enfermedad coronaria aterosclerótica; se analizaron C-LDL, colesterol transportado por HDL (C-HDL), triglicéridos (TG), Apo B y Apo A-I y se observó que TG tiene un efecto residual y que el aparente efecto protector del C-HDL y de la apolipoproteína A-I (Apo A-I) quedó atenuado cuando fue incluida la Apo B en el análisis multivariable (19).

Las partículas LDL transportan colesterol esterificado y triglicéridos en cantidades diferentes y existen partículas con mucho colesterol y otras con menos colesterol, por lo que el C-LDL no refleja el número de partículas. Se ha mostrado que la relación colesterol/TG en LDL puede variar de 1,8 a 11,5 (20), por lo cual en algunos

casos clínicos el valor de C-LDL puede subestimar la concentración de partículas LDL y con ello también el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Ventajas de Apo B respecto de los lípidos como indicador de riesgo

La Apo B reúne varias ventajas respecto de los lípidos en el manejo del riesgo aterogénico. Es mejor predictor, tiene capacidad discriminante, presenta agregación familiar, es un estimador del número de partículas lipoproteicas aterogénicas y en algunos casos clínicos es el mejor parámetro para el manejo del tratamiento.

Entre los estudios prospectivos longitudinales, el estudio de Quebec, iniciado en 1985 sobre 2155 varones que fueron seguidos por 5 años hasta detectar signos clínicos de enfermedad isquémica del corazón, puso en evidencia que la Apo B era una variable relevante para el manejo de esta patología y que proveía información que no podría ser obtenida con el perfil convencional de lípidos (21).

También el estudio AMORIS en Suecia sobre 175 553 adultos sanos de ambos géneros mostró que la Apo B y la Apo A-I eran fuertes predictores de IAM fatal o no fatal para ambos géneros y que la Apo B podría tener mayor valor que los lípidos para el diagnóstico y tratamiento de individuos de ambos géneros cuando se presentan dislipemias, sobre todo cuando la concentración de C-LDL es normal o baja (22).

Se han realizado numerosos estudios de casos y controles para determinar si las apolipoproteínas son mejores indicadores de riesgo que los lípidos para estimar el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA). Entre estos estudios, el INTERHEART, realizado en 52 países, demostró que Apo B/Apo A-I fue superior a los indicadores que utilizan colesterol para la estimación del riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) en todos los grupos étnicos, todas las edades y ambos géneros (23). En presencia de HTG, Apo B fue superior a colesterol no transportado por HDL (C-no-HDL) como marcador de lipoproteínas aterogénicas relacionadas con el riesgo cardiovascular (24).

Por otra parte, en un metaanálisis sobre 233 455 personas y 22 950 eventos cardiovasculares isquémicos fatales y no fatales, se observó que la Apo B era un potente marcador de riesgo cardiovascular, superior a C-no-HDL y C-LDL; el riesgo relativo estandarizado (RRR) para Apo B fue 1,43, IC95% (1,35-1,51); para C-no-HDL, 1,34, IC95% (1,24-1,44) y para C-LDL 1,25, IC95% (1,18-1,33). En ese trabajo se estimó que durante un período de 10 años si se utilizara como estrategia para la prevención cardiovascular C-no-HDL en lugar de C-LDL se podrían prevenir 300 000 eventos, pero si se usara Apo B en lugar de C-no-HDL se lograrían prevenir 500 000 eventos más (25).

Las evidencias sugieren que Apo B y C-no-HDL son

superiores a C-LDL en la predicción del riesgo para ECVA, sobre todo en sujetos con HTG y en aquellos con valores de C-LDL bajos (26).

Existe una considerable superposición de los valores de los lípidos de personas sanas respecto de personas afectadas por ECVA cuando se observan las respectivas distribuciones gaussianas, por lo que no hay un valor de corte que permita discriminar ambos grupos. Sin embargo, hace algunos años, se mostró que la Apo B tenía mayor poder discriminante que los lípidos y que mejoraba la identificación de sujetos con ECVA (27) (28) (29) (30). En un estudio de casos y controles, en el cual se incluyeron sujetos sobrevivientes de IAM y controles "aparentemente sanos", se demostró que la Apo B tenía mayor poder discriminante que CT, C-HDL, C-LDL, CT/C-HDL y C-LDL/C-HDL ($p < 0,001$) y, utilizada junto con éstos, se clasificaba correctamente el 74% de los enfermos y el 71% de los controles (31).

La Apo B también presenta una fuerte agregación familiar. Se ha encontrado aumentada en niños, hijos de padres que tenían enfermedad coronaria e hiperapobetalipoproteinemia (32). Esta característica también fue observada en la hiperlipemia familiar combinada que constituye un factor de riesgo para la ECVA (33).

Sin embargo, aunque existen concordancias entre la Apo B y los lípidos, también existen discordancias. C-LDL, C-no-HDL y Apo B son marcadores de riesgo muy correlacionados, pero la masa de colesterol en las lipoproteínas es variable y con relativa frecuencia no expresan el mismo riesgo en las personas. Se ha informado elevada correlación entre C-no-HDL y Apo B, $r = 0,87$, sin embargo, la concordancia *Kappa* fue 0,47, lo cual implica una discordancia entre los valores de estas variables respecto al objetivo terapéutico a alcanzar, que en ese estudio alcanzó el 25% de la población (34). Otros estudios por análisis de discordancia también han mostrado que el riesgo de aterosclerosis se asocia más con la concentración de Apo B, que estima el número de partículas, que con el contenido de colesterol en las partículas (35) (36).

La discordancia se observa particularmente en personas con insulinoresistencia [HTG moderada, síndrome metabólico (SM), obesidad, diabetes de tipo 2 (DT2)] en quienes se suelen presentar alteraciones metabólicas con presencia de LDL pequeñas y densas (37). En ellas es posible encontrar valores altos de Apo B con valores normales o bajos de C-LDL, también C-no-HDL puede estar significativamente más bajo, con lo cual en esos casos tampoco se refleja realmente la situación de riesgo de la persona (37). Esto es importante desde el punto de vista clínico porque en esos casos si se utilizaran los marcadores lipídicos, muchas personas de esos grupos podrían encontrarse en riesgo a pesar del tratamiento terapéutico implementado, por lo cual la Apo B puede ser un mejor indicador en estos casos. También la discordancia entre C-LDL y Apo B se puede hallar cuando las partículas LDL están más cargadas de colesterol y son más grandes (25) (34).

La Apo B presenta algunas ventajas sobre los lípidos en la evaluación del riesgo para ECVA que deben tenerse en cuenta. Habitualmente las LDL se evalúan a través de su contenido en colesterol y los niveles en circulación constituyen el objetivo primario para la detección, evaluación y manejo del tratamiento para el riesgo de ECVA. Los resultados de la determinación analítica de C-LDL pueden variar entre los diferentes fabricantes de los kits (38) y presentar inexactitudes cuando C-LDL < 70 mg/dL y también en presencia de TG > 175 mg/dL; ésta última se encuentra en el 25% de una población adulta (39) y frecuentemente en personas con obesidad, SM y DT2 (40).

Además, cuando TG supera 200 mg/dL, el valor de C-VLDL está sobreestimado porque la VLDL transporta más TG que lo habitual y en esos casos la relación TG/5 ya no es válida, por lo cual el valor calculado de C-LDL es más bajo que el real (41). Esto tiene importancia clínica en personas de alto riesgo cardiovascular con tratamiento intensivo con estatinas, en quienes se recomienda como objetivo alcanzar C-LDL < 70 mg/dL; en esas circunstancias puede ocurrir que se considera alcanzado el objetivo terapéutico sin haberlo logrado realmente. En estos casos se ha propuesto utilizar la modificación de Martin-Hopkins (42) que utiliza los datos de TG y C-no-HDL y con una tabla proporcionada por los autores se puede obtener el factor que se utiliza en la ecuación de Friedewald para calcular C-VLDL. Esta modificación mejora la exactitud del cálculo en los casos con C-LDL < 70 mg/dL y TG > 175 mg/dL. Recientemente se ha informado una ecuación cuadrática que incluye TG y C-no-HDL y mejora el cálculo de C-VLDL, respecto de la ecuación de Martin-Hopkins, cuando C-LDL se encuentra en valores bajos y TG en valores de hasta 800 mg/dL (43).

Respecto de los métodos directos para C-LDL también existen discordancias respecto del método de referencia. Aunque según el *National Cholesterol Education Program* el error total permitido para C-LDL es $\leq 12\%$, se han informado en muestras no dislipémicas valores que oscilan entre $-3,3\%$ y $+13,5\%$, y en muestras dislipémicas entre $-26,6\%$ y $+31,9\%$ (44), con lo cual estos métodos también introducen errores en la evaluación clínica. Sin embargo, cuando el paciente se controla en un mismo laboratorio y con una misma metodología disminuyen las inexactitudes y sólo quedaría la imprecisión de las determinaciones. Debido a estas inexactitudes en la evaluación de C-LDL, antes de tomar decisiones terapéuticas se ha recomendado confirmar el valor en el mismo laboratorio, con el mismo método (45).

Con respecto a C-no-HDL, éste representa una medida del contenido de colesterol en las lipoproteínas aterogénicas, incluye el colesterol de las lipoproteínas remanentes y desde este punto de vista es superior a C-LDL, particularmente en presencia de HTG. Tiene el inconveniente que para su cálculo es necesaria la determinación de CT y C-HDL y su valor resulta de sustraer C-HDL de CT, con lo cual se incluyen las inexactitudes

respectivas. Por definición, el error total combina la inexactitud con la imprecisión. El error total permitido por el *National Cholesterol Education Program* para CT es $\leq 9\%$ y para C-HDL $\leq 13\%$; sin embargo, se ha reportado que el error total de C-HDL en muestras no dislipémicas puede variar entre $-13,3\%$ y $+13,5\%$, pero en muestras dislipémicas puede variar entre $-19,8\%$ y $+36,3\%$ (44), lo cual agrega imprecisión al C-no-HDL. Además, el valor asignado para C-no-HDL es arbitrario y se ha fijado en 30 mg/dL, que se suma al valor acordado de C-LDL para establecer los valores de corte. Ese valor se asigna porque en condiciones de ayuno, C-VLDL = TG/5 = 30 mg/dL, asumiendo una concentración de TG de 150 mg/dL.

Una ventaja del C-no-HDL es que sus determinaciones son de bajo costo y aporta información al médico en la detección, evaluación y tratamiento del riesgo cardiovascular aterogénico por lo cual las actuales guías para el manejo de los lípidos, tanto la norteamericana (46) como la europea (47) indican que debe incluirse en todos los informes de laboratorio. Es un objetivo terapéutico secundario para utilizar en presencia de HTG moderada (175 mg/dL–880 mg/dL), puede determinarse sin ayuno previo y aporta más información que el C-LDL, sobre todo en presencia de VLDL remanentes. Sin embargo, en esos casos y cuando C-LDL < 70 mg/dL, se ha sugerido (46) o recomendado la determinación de Apo B por ser más precisa (47).

Por otra parte, el estudio *Framingham Offspring* demostró que el número de partículas LDL (LDL-P), determinado por análisis espectroscópico de resonancia magnética nuclear (RMN), estaba más fuertemente relacionado con un futuro evento cardiovascular que C-LDL y C-no-HDL. Con valores bajos de C-LDL y C-no-HDL, la concentración de LDL-P es mejor indicador de riesgo (48). Además, un metaanálisis con datos de 7 estudios clínicos aleatorizados que utilizaron estatinas demostró que la reducción del riesgo estaba más relacionada con los descensos de Apo B que con los de C-no-HDL y C-LDL y que, tomando como objetivo los valores de Apo B, se proporcionaban mejores beneficios que utilizando C-no-HDL o C-LDL (49).

La apolipoproteína B en el laboratorio bioquímico-clínico

La determinación de Apo B no está afectada por las condiciones de ayuno previo en un paciente. Según conceptos actuales, los estudios de lípidos pueden realizarse sin el ayuno previo porque éste no cambia significativamente los niveles de lípidos y apolipoproteínas respecto de la predicción de riesgo para ECVA del paciente, aunque en el informe de laboratorio deben colocarse los valores de referencia con y sin ayuno. Según algunos autores se simplifican las condiciones preanalíticas, beneficia al paciente del inconveniente del ayuno previo y la necesidad de concurrir dentro de cierto

horario al laboratorio (50) (51). Además, debido a que normalmente se realizan varias comidas a lo largo del día e incluso se consumen alimentos entre comidas, la determinación del perfil lipídico sin ayuno representa mucho mejor la realidad fisiológica cotidiana.

Los valores de TG ≥ 400 mg/dL se encuentran solamente en un 3 a un 5% de las personas sin ayuno previo (52) y, aunque ha sido sugerido que antes de comenzar un tratamiento terapéutico se realice la validación de los valores de TG en condiciones de ayuno previo, se ha informado que no es un requerimiento obligatorio (51). Estos conceptos están apoyados por el Estudio de Copenhague realizado sobre 108 245 personas de población general, en el cual se compararon los valores medios en estados de ayuno y de no-ayuno y se informó que luego de una comida, entre 1 y 6 horas posteriores, TG aumentaba 26 mg/dL, CT y C-LDL disminuían 8 mg/dL, C-HDL disminuía 4 mg/dL, el colesterol remanente aumentaba 4 mg/dL, mientras que Apo B, Apo A-I y Lp(a) no modificaban su valor (53).

Sin embargo, es muy frecuente que las solicitudes de estudios de lípidos también incluyan la determinación de glucemia y otras que presentan variación circadiana o que pueden estar afectadas por las condiciones de no ayuno previo, por lo que es conveniente mantener la condición de presentarse al laboratorio en ayunas antes de realizarse un estudio bioquímico clínico. Esto contribuye a mejorar la comparabilidad de los datos intrapersonales, la armonización entre los distintos laboratorios y a garantizar una óptima atención teniendo en cuenta la ética (54); además, las condiciones preanalíticas son bien conocidas como fuente de muchos errores (55) (56). Tomando en cuenta estos criterios, cada laboratorio debe definir en su Manual de Calidad las condiciones para el monitoreo y control de la calidad preanalítica, exigidas para la certificación o acreditación de un laboratorio de análisis clínicos.

La determinación de Apo B se realiza por métodos inmunoefelométricos o inmunturbidimétricos utilizando anticuerpos policlonales en diferentes plataformas comerciales y la mayoría determina Apo B total (Apo B-100 más Apo B-48), aunque las partículas con Apo B-48 desaparecen de circulación con relativa rapidez y se mide principalmente Apo B-100.

En 1981 la *International Federation of Clinical Chemistry* reconoció la importancia de Apo B y Apo A-I y luego de importantes esfuerzos se logró estandarizar las determinaciones identificando materiales de referencia para luego transferir su valor a los calibradores utilizados por los fabricantes de kits y con ello asegurar la exactitud, trazabilidad y comparabilidad en las mediciones utilizando diferentes plataformas. Se logró el SP1-01 como material de referencia para Apo A-I (57) y más tarde el SP3-07 para Apo B (58). Para Apo A-I el coeficiente de variación alcanzado entre los laboratorios fue 2,1%-5,6% y para Apo B 3,1%-6,7%; la variación biológica intraindividual para Apo B se encuentra en el rango 5%-7%. Estos materiales

fueron aceptados por la *World Health Organization* (WHO) y más recientemente se aprobó el SP3-08 para Apo B.

Recientemente se han publicado dos consensos para el manejo de las dislipemias. En EE.UU. en 2018 la *American Heart Association* (AHA) y el *American College of Cardiology* (ACC) publicaron las guías para el manejo del colesterol (46) y en Europa, en 2019 la *European Society of Cardiology* (ESC) y la *European Atherosclerosis Society* (EAS), las guías para el manejo de las dislipemias (47). Asimismo, ambas recomendaciones han sido recientemente comparadas respecto de la prevención primaria (59).

El C-LDL es el objetivo primario para la detección, evaluación y tratamiento del riesgo de ECVA y se sabe que cada 38,7 mg/dL (1 mmol/L) de reducción del C-LDL, se reduce el riesgo de ECVA en aproximadamente 21%, sin embargo, la eficacia terapéutica se logra cuando se reduce $\geq 50\%$ del valor basal de C-LDL en cada paciente. Por cada 1% que se reduce el C-LDL, el riesgo de ECVA se reduce en aproximadamente un 1%.

Ambas guías consideran que C-no-HDL es un objetivo secundario y su valor debe ser informado en todos los estudios de lípidos, sobre todo en presencia de HTG porque su valor incluye el colesterol de las lipoproteínas aterogénicas remanentes.

Respecto de la Apo B, el consenso de EE.UU. (46) reconoció que junto con el C-no-HDL eran indicadores más fuertes de riesgo aterogénico que el C-LDL, pero no recomendaba la determinación de Apo B en estudios de rutina y daba una indicación relativa de determinarla en presencia de TG ≥ 200 mg/dL. Un valor de Apo B > 130 mg/dL se considera de riesgo. Por otra parte, el consenso europeo recomendó el análisis de Apo B para el manejo del riesgo particularmente en personas con TG > 175 mg/dL, diabetes, obesidad, SM o muy bajos niveles de C-LDL y puede ser preferido al de C-no-HDL (47). Asimismo señalaba que cuando fuera accesible la determinación de Apo B, podía utilizarse como alternativa al C-LDL para barrido, diagnóstico y manejo del riesgo.

Algunos autores han señalado que en sujetos con dislipemia en los cuales se establece un tratamiento con estatinas, el seguimiento podría ser simplificado y se podría utilizar solamente la Apo B (60) pero faltan estudios clínicos aleatorizados en los cuales se puedan establecer los valores de corte para definir los objetivos terapéuticos y comparar los resultados respecto de C-LDL, demostrando que la sola utilización de Apo B asegura el seguimiento del tratamiento en todos los casos (61).

Sin embargo, el consenso europeo ha incluido valores de corte para Apo B en la categorización del riesgo cardiovascular utilizando el criterio SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*) más otros datos clínicos del paciente (47). El SCORE es el riesgo a 10 años de IAM fatal o no fatal que se calcula considerando sexo, edad, colesterol total, presión arterial y hábito de fumar, que puede ser mejorado incluyendo C-HDL en el calculador. Los valores de corte para C-LDL, C-no-HDL y Apo B se detallan en la Tabla I.

Tabla 1. Valores de corte para C-LDL, C-no-HDL y Apo B como objetivos para el manejo de las dislipemias para reducir el riesgo cardiovascular aterogénico según la categorización del riesgo SCORE, propuestos por la European Society of Cardiology (ESC) y la European Atherosclerosis Society (EAS)

Riesgo	Objetivos		
	C-LDL	C-no-HDL	Apo B
Muy alto (1)	Reducir C-LDL $\geq 50\%$ y alcanzar < 55 mg/dL	< 85 mg/dL	< 65 mg/dL
Alto (2)	Reducir C-LDL $\geq 50\%$ y alcanzar < 70 mg/dL	< 100 mg/dL	< 80 mg/dL
Moderado (3)	< 100 mg/dL	< 130 mg/dL	< 100 mg/dL
Bajo (4)	< 116 mg/dL		

- (1) SCORE $\geq 10\%$. Presencia documentada de ECVA. Diabetes con daño en órgano blanco (proteinuria, retinopatía o neuropatía). Diabetes tipo 1 (DT1) con duración > 20 años. Enfermedad renal crónica severa [Índice de filtración glomerular (IFG) < 30 mL/min/1,73m²]. Hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe).
- (2) SCORE $\geq 5\%$ y $< 10\%$. CT > 310 mg/dL. C-LDL > 190 mg/dL. Hipertensión arterial (HTA) $\geq 180/110$ mmHg. Hipercolesterolemia familiar (HF) sin otros factores de riesgo. Diabetes ≥ 10 años sin daño en órgano blanco. Enfermedad renal crónica moderada [(IFG) = 30–59 mL/min/1,73m²].
- (3) SCORE $< 5\%$. Personas jóvenes con diabetes con menos de 10 años de duración (DT1 < 35 años de edad, DT2 < 50 años de edad).
- (4) SCORE $< 1\%$. Riesgo bajo.

Necesidad de concientizar sobre la utilidad clínica de la Apo B

Los profesionales de la salud incorporaron los estudios de lípidos y se incluyeron las determinaciones de CT, TG y C-HDL; C-LDL se utiliza para las decisiones clínicas y C-no-HDL se está informando en todos los estudios de lípidos.

Sin embargo, la determinación de Apo B todavía no es frecuente en las solicitudes de análisis bioquímicos, no todos los laboratorios pueden realizarla e implica un costo adicional. Se requerirá un considerable esfuerzo para hacer conocer sus ventajas, a través de concientizar acerca de su utilización en la clínica.

Si se tiene en cuenta que la prevalencia de obesidad se encuentra en un 25,4% de los adultos, que la glucosa elevada o DT2 en un 12,4% (62) y el SM en aproximadamente un 30% de los adultos (63), el número de personas a quienes es probable que debería determinarse la Apo B sería considerablemente elevado. Este es un aspecto a considerar en el futuro para mejorar la calidad de la atención de la salud, teniendo en cuenta, además, la elevada frecuencia de ECVA y que en muchos casos el riesgo de enfermar o morir podría ser evitable.

Puede concluirse que la Apo B es un excelente marcador del número de partículas aterogénicas presentes en una persona, fuertemente asociado con la iniciación y desarrollo de la aterosclerosis, presenta mayor exactitud y precisión que los indicadores que utilizan los lípidos. Tiene un patrón de referencia internacional y se ha logrado transferir su valor a los calibradores comerciales, con lo cual se dispone de trazabilidad, lográndose comparabilidad entre los diferentes laboratorios, aunque los

valores de corte utilizados todavía no están avalados por estudios clínicos aleatorizados. Las últimas guías para el manejo del riesgo cardiovascular han recomendado utilizar Apo B para mejorar la calificación del riesgo de una persona cuando los valores de C-LDL son menores de 70 mg/dL y en personas con HTG moderada, obesidad, SM o DT2.

Fuentes de financiación

El presente trabajo fue realizado sin haberse recibido una financiación específica.

Conflictos de intereses

El autor declara no tener conflictos de intereses respecto del presente trabajo.

Correspondencia

Dr. RAÚL IGNACIO CONIGLIO
Ceferino Namuncurá 75
8500 VIEDMA, Argentina
Correo electrónico: raulconiglio@gmail.com

Referencias bibliográficas

1. Packard RRS, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. Clin Chem 2008; 54: 24-38.
2. Williams KJ, Tabas I. The response to retention hypothesis of early atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995 May; 15 (5): 551-61.

3. Borén J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Curr Opin Lipidol* 2016; 27: 473-83.
4. Wang Y, Dubland J, Allahverdian S, Asonye E, Sahin B, Erh Jaw J, *et al.* Smooth muscle cells contribute the majority of foam cells in Apo E (Apolipoprotein E)-deficient mouse atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Biol* 2019; 39: 876-87.
5. Schrijvers DM, De Meyer GRY, Herman AG, Martinet W. Phagocytosis in atherosclerosis: molecular mechanisms and implications for plaque progression and stability. *Cardiovasc Res* 2007; 73: 470-80.
6. Kruth HS. Receptor-independent fluid-phase pinocytosis mechanisms for induction of foam cell formation with native LDL particles. *Curr Opin Lipidol* 2011; 22: 386-93.
7. Buono C, Anzinger JJ, Amar M, Kruth HS. Fluorescent pegylated nanoparticles demonstrate fluid-phase pinocytosis by macrophages in mouse atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 2009; 119: 1373-81.
8. Wyler von Ballmoos M, Dubler D, Mirlacher M, Cathomas G, Muser J, Biedermann BC. Increased apolipoprotein deposits in early atherosclerotic lesions distinguish symptomatic from asymptomatic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 359-64.
9. Nordestgaard BG, Zilversmit DB. Large lipoproteins are excluded from the arterial wall in diabetic cholesterol-fed rabbits. *J Lipid Res* 1988; 29: 1491-500.
10. Zago V, Gorzalczyk S, Lucero D, Taira C, Schreier L. Role of HDL in neutralizing the VLDL effect on endothelial dysfunction. *Microvascular Res* 2013; 89: 153-8.
11. Segrest JP, Jones MK, De Loof H, Dashti N. Structure of apolipoprotein B-100 in low density lipoproteins. *J Lipid Res* 2001; 42: 1346-67.
12. Blackhart BD, Ludwig EM, Pierotti VR, Caiati L, Onasch MA, Wallis SC, *et al.* Structure of the human apolipoprotein B gene. *J Biol Chem* 1986; 261: 15364-7.
13. Chiodini BD, Barlera S, Franzosi MG, Beceiro VL, In-trona M, Tognoni G. Apo B gene polymorphisms and coronary artery disease: a meta analysis. *Atherosclerosis* 2003; 167: 355-66.
14. Masuda D, Yamashita S. Postprandial hyperlipidemia and remnant lipoproteins. *J Atheroscler Thromb* 2017; 24: 95-109.
15. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, *et al.* Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38: 2459-72.
16. Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, Castro Cabezas M, Chapman MJ, *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.
17. Sniderman AD, Thanassoulis G, Glavinovic T, Navar AM, Pencina M, Catapano A, *et al.* Apolipoprotein B particles and cardiovascular disease: a narrative review. *JAMA Cardiol* 2019; 4 (12): 1287-95.
18. Sniderman AD, Pencina M, Thanassoulis G. ApoB. *Circ Res* 2019; 124 (10): 1425-7.
19. Richardson TG, Sanderson E, Palmer TM, Ala-Korpela M, Ference BA, Smith GD, *et al.* Evaluating the relationship between circulating lipoprotein lipids and apolipoproteins with risk of coronary heart disease: a multivariable mendelian randomisation analysis. *PLoS Med* 2020; 17 (3): e1003062.
20. Otvos JD. Measurement of triglyceride-rich lipoproteins by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Clin Cardiol* 1999 Jun; 22 (6 Suppl): II 21-7.
21. Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, Cantin B, Bernard PM, Dagenais GR, *et al.* Apolipoprotein A-I and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five-year follow-up of men in the Québec cardiovascular study. *Circulation* 1996; 94: 273-8.
22. WalldiusG, Jungner I, Holme I, Aastweit 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.
23. McQueen M, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfield J. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet* 2008; 372: 224-33.
24. Sniderman AD, Islam S, Yusuf S, McQueen MJ. Is the superiority of apo B over non-HDL-C as a marker of cardiovascular risk in the INTERHEART study due to confounding by related variables? *J Clin Lipidol* 2013; 7: 626-31.
25. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, *et al.* A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, no-high density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011; 4: 337-45.
26. Carr SS, Hooper AJ, Sullivan DR, Burnett J. Non-HDL-cholesterol and apolipoprotein B compared with LDL-cholesterol in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment. *Pathology* 2019; 51: 148-54.
27. Avogaro P, Cazzolato G, Bittolo Bon G, Quinci GB. Are apolipoproteins better discriminators than lipids for atherosclerosis? *Lancet* 1979; 28: 901-4.
28. Sniderman A, Shapiro S, Marpole D, Skinner B, Teng B, Kwiterovich J. Association of coronary atherosclerosis with hyperapobetalipoproteinemia (increased protein but normal cholesterol levels in human plasma low density (beta) lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 604-8.
29. Coniglio RI. Valor de los lípidos y de las apolipoproteínas como discriminadores de la aterosclerosis coronaria en individuos aislados. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 1985; 19: 187-200.
30. Marcovina S, Zoppo A, Graziani MS, Vassanelli C, Catapano AL. Evaluation of apolipoproteins A-I and B as markers of angiographically assessed coronary artery disease. *Ric Clin Lab* 1988; 18: 319-28.

31. Coniglio RI, Colombo O, Vásquez LA, Salgueiro AM, Otero JC, Dahinten E, *et al.* Atherosclerosis coronaria: evaluación de parámetros biomédicos para la detección de individuos de alto riesgo. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 1993; 28: 181-96.
32. Sniderman A, Teng B, Genest J, Cianflone K, Wacholder S, Kwiterovich P. Familial aggregation and early expression of hyperapobetalipoproteinemia. *Am J Cardiol* 1985; 55: 291-95.
33. Bredie SJ, van Drongelen J, Kiemeney LA, Demacker PN, Beatty TH, Stalenhoef AF. Segregation analysis of plasma apolipoprotein B levels in familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 834-40.
34. Sniderman AD, St-Perre AC, Cantin B, Dagenais GR, Després JP, Lamarche B. Concordance/discordance between plasma apolipoprotein B levels and the cholesterol indexes of atherosclerotic risk. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1173-7.
35. Cantey EP, Wikins JT. Discordance between lipoprotein particle number and cholesterol content: an update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2018; 25: 130-6.
36. Lawler PR, Akinkuolie AO, Ridker PM, Sniderman AD, Buring JE, Glynn RJ, *et al.* Discordance between circulating atherogenic cholesterol mass and lipoprotein particle concentration in relation to future coronary events in women. *Clin Chem* 2017; 63: 870-9.
37. Mora S, Martin SS, Virani SS. Cholesterol insights and controversies from the UK Biobank Study. *Circulation* 2019; 140 (7): 553-5.
38. Ramasamy I. Update on the laboratory investigation of dyslipidemias. *Clin Chim Acta* 2018; 479: 103-25.
39. Coniglio RI, Dahinten E, Vidal EJ, Salgueiro AM, Otero JC, Vasquez LA, *et al.* Prevalencia de los factores de riesgo para la aterosclerosis coronaria en zonas urbanas de la Patagonia Argentina. Estudio Multicéntrico. *Medicina (Buenos Aires)* 1992; 52: 320-32.
40. Coniglio RI, Nellem J, Sibechi N, Colombo O. Síndrome metabólico: frecuencia de sus componentes y riesgo global de cardiopatía coronaria. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2011; 45: 413-21.
41. Nauck M, Warnick GR, Rifai N. Methods for measurement of LDL-cholesterol: a critical assessment of direct measurement by homogeneous assays *versus* calculation. *Clin Chem* 2002; 48: 236-54.
42. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Toth PP, Kwiterovich PO, Blumenthal RS, *et al.* Comparison of a novel method vs. the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *J Am Med Assoc* 2013; 310: 2061-8.
43. Sampson M, Ling C, Sun Q, Harb R, Ashmaig M, Warnick R, *et al.* A new equation for calculation of low-density lipoprotein cholesterol in patients with normolipidemia and/or hypertriglyceridemia. *JAMA Cardiol* 2020; 5: 540-8.
44. Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi LM, Bachmann LM, Caudill SP, Dziekonski A, *et al.* Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared with ultracentrifugation reference measurement procedures. *Clin Chem* 2010; 56: 977-86.
45. Nordestgaard BG, Langlois MR, Langsted A, Chapman MJ, Aakre KM, Baum H, *et al.* Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: Consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Atherosclerosis* 2020; 294: 46-61.
46. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, *et al.* 2018. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA. Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 139: e1082-143.
47. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, *et al.* 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111-88.
48. Cromwell WC, Otvos JD, Keyes M, Pencina MJ, Sullivan L, Vasan RS, *et al.* LDL particle number and risk of future cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study – Implications for LDL management. *J Clin Lipidol* 2007; 1: 583-92.
49. Thanassoulis G, Williams K, Ye K, Brook R, Couture P, Lawler PR, *et al.* Relations of change in plasma levels of LDL-C, NonHDL-C and Apo B with risk reduction from statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e000759.
50. Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting *versus* fasting lipid profile for cardiovascular risk prediction. *Pathology* 2018; 51: 131-41.
51. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, *et al.* European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Consensus Panel. Fasting is not routinely required for a lipid profile: Clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points – a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J* 2016; 37: 1944-58.
52. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ Res* 2016; 118: 547-63.
53. Nordestgaard BG. A test in context: lipid profile, fasting *versus* nonfasting. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1637-46.
54. López GI, Schreier LE. Armonización del estudio de lípidos en el laboratorio clínico. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2019; 53: 459-68.
55. Simundic AM, Bölenius K, Camaduro J, Church S, Cornes MP, van Dongen-Lases EC, *et al.* Joint EFLM-COLABIOCLI recommendation for venous blood sampling. *Clin Chem Lab Med* 2018; 56: 2015-39.
56. Benozzi SF, Unger G, Pennacchiotti GL. Calidad en la etapa preanalítica: importancia del ayuno. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2016; 50: 643-8.
57. Marcovina SM, Albers JJ, Henderson LO, Hannon WH. International Federation of Clinical Chemistry standard-

- ization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. III. Comparability of apolipoprotein A-I values by use of international reference material. *Clin Chem* 1993; 39: 773-81.
58. Marcovina SM, Albers JJ, Kennedy H, Mei JV, Henderson LO, Hannon WH. International Federation of Clinical Chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. IV. Comparability of apolipoprotein B values by use of international reference material. *Clin Chem* 1994; 40: 586-92.
 59. Stone NJ, Blumenthal RS, Lloyd-Jones D, Grundy SM. Comparing primary prevention recommendations. A focused look at United States and European Guidelines on dyslipidemia. *Circulation* 2020; 141: 1117-20.
 60. Miremedi S, Sniderman A, Frohlich J. Can measurement of serum apolipoprotein B replace the lipid profile monitoring of patients with lipoprotein disorders? *Clin Chem* 2002; 48: 484-8.
 61. Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, Chapman MJ, Aakre KM, Borén J, *et al.* Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus based recommendations from EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58 (4): 496-517.
 62. Cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Ministerio de Salud y Desarrollo Social – 2018. www.argentina.gob.ar/salud
 63. Coniglio RI, Nellem J, Gentili R, Sibeichi N, Agusti E, Torres M, *et al.* Síndrome metabólico en empleados en la Argentina. *Medicina (B Aires)* 2009; 69: 246-52.

Recibido: 19 de julio de 2020

Aceptado: 30 de septiembre de 2020