

Documento intersocietario sobre apolipoproteína B

Position paper. Inter-societal document on apolipoprotein B

Sociedad Argentina de Lípidos (SAL)

Sociedad Argentina de Cardiología (SAC)

Federación Argentina de Cardiología (FAC)

Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología (FASEN)

Fundación Bioquímica Argentina

Coordinadores (por orden alfabético)

Alberto Lorenzatti (FAC), Santiago Lynch (SAC), Walter Masson (SAL), Juan Patricio Nogueira (FASEN).

Comité de redacción (por orden alfabético)

Viviana Arias (FAC), Fátima Carreño (FASEN), Pablo Corral (SAL), Silvina Cuartas (SAL), Sergio Giménez (FAC), Gustavo Giunta (SAC), Melina Huerin (SAC), Augusto Lavalle-Cobo (SAC), Stella Maris Macín (FAC), Gabriela Portunato (FASEN), Laura Schreier (SAL), Melany Villarreal-Galvez (FASEN).

Comité de corrección (por orden alfabético)

Gabriela Berg (Fundación Bioquímica Argentina), Carlos Cuneo (FAC), Gerardo Damián Elikir (SAL), Daniel Siniawski (SAC), Monica Virga (FASEN).

INTRODUCCIÓN

La apolipoproteína B (ApoB) es el principal componente proteico de las partículas lipoproteicas aterogénicas, como las de muy baja densidad (VLDL), densidad intermedia (IDL) y baja densidad (LDL). Por lo tanto, la concentración plasmática de ApoB permite estimar el número total de partículas aterogénicas. En los últimos años, diversos estudios epidemiológicos y de intervención han demostrado que la medición de ApoB predice de forma independiente el riesgo cardiovascular, incluso superando en su valor predictivo a los parámetros lipídicos convencionales, como el colesterol asociado con las LDL (LDLc), que aún es el principal objetivo terapéutico en el tratamiento lipídico, con metas claramente establecidas.¹

El objetivo de este trabajo colaborativo entre prestigiosas sociedades científicas es desarrollar

un documento de posición que aborde, de manera clara y práctica, diversos aspectos relacionados con la medición de la ApoB mediante la respuesta a 10 preguntas claves. Los principales mensajes se resumen en la Figura 1.

1- ¿Qué debemos conocer sobre la fisiología de la ApoB?

Todas las lipoproteínas con potencial aterogénico contienen una ApoB como componente estructural principal, que no es intercambiable. En contraste, las lipoproteínas de alta densidad (HDL), reconocidas por sus propiedades antiaterogénicas, integran en su membrana la Apo A-I (apoA).

La ApoB-100 se encuentra intrínsecamente asociada con las VLDL, a sus remanentes (IDL) y a las LDL, así como la ApoB-48 a los quilomicrones y sus remanentes. Dado que cada una de estas

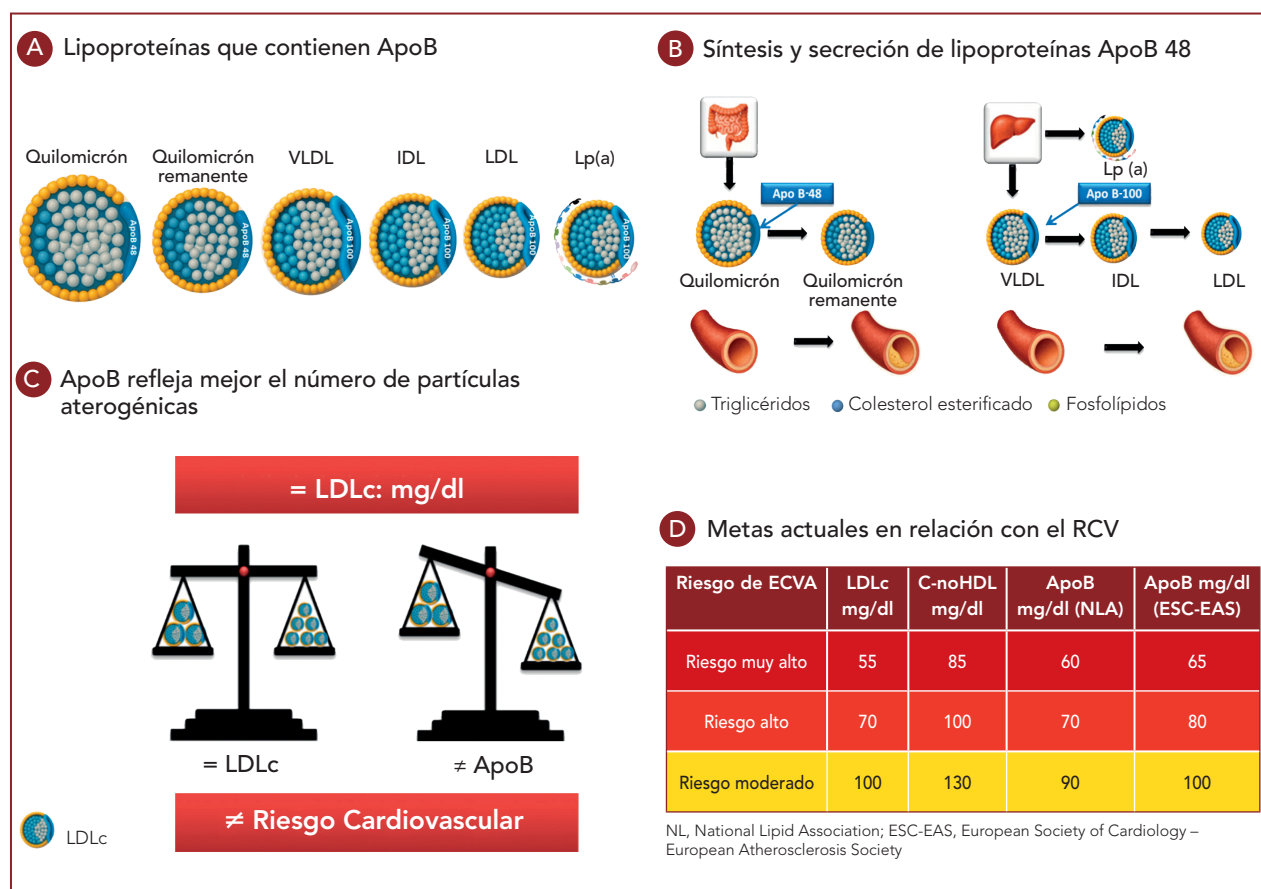


Figura 1. Aspectos relacionados con la medición de la ApoB.

A. Todas las lipoproteínas con potencial aterogénico comparten un componente estructural esencial: una única molécula de apolipoproteína B (ApoB). Dado que cada partícula aterogénica contiene una molécula de ApoB, su concentración plasmática refleja con precisión el número total de lipoproteínas aterogénicas circulantes. **B.** La ApoB-100 está presente en las VLDL, IDL, LDL y lipoproteína(a) [Lp(a)], mientras que la ApoB-48 se encuentra en los quilomicrones y sus remanentes. La ApoB-48 se sintetiza en el intestino delgado, y la ApoB-100, principal proteína de las LDL, se produce predominantemente en el hígado. **C.** Dos individuos pueden tener el mismo nivel de LDLc pero distinto nivel de ApoB. En consecuencia, la concentración de ApoB es un marcador más preciso y confiable que el LDLc para estimar el riesgo cardiovascular. **D.** Objetivos terapéuticos para LDLc, colesterol no-HDL (C-noHDL) y ApoB (expresados en mg/dl), según la categoría de riesgo cardiovascular.

VLDL, lipoproteína de muy baja densidad; IDL, lipoproteína de densidad intermedia; LD, lipoproteína de baja densidad.

partículas contiene una única molécula de ApoB, la concentración plasmática total de ApoB refleja con precisión el número total de partículas lipoproteicas aterogénicas circulantes en la sangre.² El gen que codifica la ApoB se localiza en el brazo corto del cromosoma 2 y consta de 29 exones. Este gen da lugar a dos isoformas: la ApoB-100, que contiene 4536 aminoácidos (550 kDa), y la ApoB-48 (265 kDa), que es una versión truncada de la primera, con aproximadamente la mitad de su longitud. La formación de ApoB-48 se produce en el intestino delgado mediante un proceso único de edición del ARN mensajero (ARNm): una desaminación postranscripcional altamente específica de la citidina, mediada por una enzima de edición del ARNm llamada APOBEC-1.³ La ApoB-100 se sintetiza mayormente en el hígado y es el principal

determinante proteico de las LDL, esta proteína es reconocida por el receptor ApoB/E (receptor de LDL). Este reconocimiento activa el catabolismo de las LDL, mediado por dicho receptor.⁴ Finalmente, aunque menos frecuentes que las mutaciones en el receptor de LDL, las mutaciones en el gen *APOB* pueden provocar hipercolesterolemia familiar.³

La insulina desempeña un papel central en la coordinación del metabolismo de las lipoproteínas. Los altos niveles de insulina actúan sobre el adipocito para promover la captación de triglicéridos activando la lipoproteína lipasa (LPL) e inhibir la liberación de ácidos grasos libres mediante la inhibición de la lipasa hormono-sensible. Esto estimula el almacenamiento de triglicéridos para su uso posterior. En ayunas, este proceso se

invierte: los niveles de insulina disminuyen y los ácidos grasos libres se liberan del adipocito y se entregan al hígado. El hígado reesterifica los ácidos grasos a triglicéridos y los secreta como VLDL. Además, la capacidad del tejido adiposo para captar triglicéridos se ve afectada en ausencia de insulina y, por lo tanto, los triglicéridos son utilizados preferentemente por otros tejidos, como el músculo esquelético y el hígado.⁵

La síntesis y secreción de la ApoB es un proceso altamente complejo. Sorprendentemente, la mayor parte de la ApoB sintetizada es degradada antes de ser secretada, por lo que la cantidad final de ApoB liberada al medio extracelular depende en gran medida de la proporción del polipéptido recién sintetizado que logra escapar a los mecanismos de degradación intracelular. La insulina regula la secreción de ApoB mediante múltiples mecanismos, que actúan en tres niveles principales: 1) disminuye la síntesis de la proteína microsomal transportadora de triglicéridos (MTP), esencial para el ensamblaje de las VLDL; 2) estimula la degradación de ApoB mediante el sistema ubiquitina-proteasoma, responsable de su eliminación intracelular; 3) favorece la degradación de ApoB mediante el sistema fagolisosomal, otro mecanismo de degradación celular.^{5,6}

2- ¿Cuáles son los métodos disponibles para su cuantificación?

Medir un componente lipídico, como el colesterol de las lipoproteínas, puede resultar más práctico y ligeramente más económico. Sin embargo, debido a la variabilidad en el contenido de colesterol entre las partículas de cada familia lipoproteica, la estandarización de los métodos para cuantificar el LDLc o el colesterol asociado con las HDL (HDLc) resulta más compleja que la medición selectiva de una molécula proteica definida y estructuralmente constante, como la ApoB.⁷ Además, la ApoB se comporta como un marcador sólido, ya que puede medirse de forma precisa en todo el rango de concentraciones, tanto en condiciones normales como patológicas, sin verse afectada por las posibles variaciones fisiopatológicas.

Los métodos utilizados por los laboratorios clínicos para la medición de ApoB son completamente automatizables y se basan en técnicas de

inmunoturbidimetría o inmunonefelometría. Estos deben cumplir con los estándares establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la *International Federation of Clinical Chemistry* (IFCC) mediante el uso de calibradores trazables a materiales de referencia internacionales, actualmente, el SP3.⁸ Ambos métodos utilizan anticuerpos específicos contra ApoB. El fundamento de la inmunoturbidimetría se basa en la formación de inmunocomplejos con el anticuerpo dirigido contra la ApoB que se desea medir. Luego, se mide la difracción de la luz en un ángulo determinado, que altera por los inmunocomplejos formados. En el caso de la inmunonefelometría, esta puede ser de “punto final”, cuando se mide la difracción de la luz en un ángulo determinado, alterada por los inmunocomplejos formados, o “cinética”, cuando se mide el cambio de la velocidad de emisión de la luz dispersada en función de la velocidad de formación de los inmunocomplejos.

El equipamiento necesario para medir ApoB, así como las especificaciones de calidad y experiencia requeridas, están disponibles en una gran cantidad de laboratorios clínicos. Además, varias empresas de diagnóstico fabrican los ensayos aprobados para su medición. Los métodos estándares mencionados son equivalentes a otros procedimientos validados y sólidos, como la resonancia magnética nuclear, cuyo equipamiento está destinado a laboratorios especializados y que también se utiliza para analizar subfracciones lipoproteicas.⁹ Desde la década del 90, la IFCC ha impulsado la estandarización de la medición de ApoB, estableciendo un método de referencia provisional basado en la medida, por inmunonefelometría, de la proteína total de LDL previamente aisladas por ultracentrifugación. En los últimos años, la IFCC ha comenzado a evaluar la cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) como método de referencia definitivo, lo cual permitirá una verdadera estandarización de la medición de la ApoB, transformándola en el primer marcador de lipoproteínas verdaderamente estandarizado.^{7,10} Por el momento, diversos grupos de consenso, organizadores de evaluación externa de calidad, el programa de estandarización de lípidos de los *Centers for Disease Control and Prevention* de los EE. UU. (CDC) y otros expertos en química clínica han confirmado que el programa de estandarización de

ApoB desarrollado por la OMS/IFCC cumple con los requisitos necesarios para su aplicación en la atención clínica.¹⁰

Todos los métodos miden ApoB total (ApoB100 + ApoB48); sin embargo, el aporte posprandial de ApoB48 en relación con ApoB100 es mínimo e insignificante, salvo cuando los triglicéridos superan los 400 mg/dl, por lo que la ApoB puede medirse sin necesidad de ayuno en la mayoría de los casos. Las muestras de suero pueden ser congeladas y luego descongeladas para su medición.¹⁰

3- ¿Qué relación existe entre la ApoB y el riesgo cardiovascular según los estudios epidemiológicos y de aleatorización mendeliana?

A partir de lo previamente comentado, es razonable plantear que los niveles elevados de ApoB se asocian con mayor riesgo cardiovascular. Sin embargo, aunque esta idea parece lógica desde el sentido común, es necesario respaldarla con evidencia científica.

Los datos provenientes de estudios poblacionales muestran una relación entre los valores elevados de ApoB y el incremento de la probabilidad de presentar eventos cardiovasculares. Johannesen *et al.* realizaron un análisis del Copenhagen General Population Study en el que incluyeron 53 484 mujeres y 41 624 hombres que no recibían estatinas y evaluaron la relación entre los niveles elevados de ApoB y la incidencia de eventos cardiovasculares.¹¹ Luego de una mediana de seguimiento de 9.6 años, encontraron una asociación dependiente de la concentración entre los niveles elevados de ApoB y el riesgo de presentar un infarto agudo de miocardio y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Dicho trabajo demostró que la ApoB presenta un valor predictivo importante más allá del LDLc en la concentración de esta lipoproteína tanto en hombres como en mujeres. Antes de este estudio, Sniderman *et al.* publicaron un metanálisis de estudios de observación que incluyeron 233 455 pacientes y en el que demostraron que la ApoB es un mejor predictor del riesgo cardiovascular que el LDLc y el no-HDLc.¹² La razón de riesgo relativa para ApoB fue de 1.43 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.35-1.51), en comparación con 1.25

para el LDLc (IC 95%: 1.18-1.33) y 1.34 para el no-HDLc (IC 95%: 1.24-1.44).

En la misma línea, los estudios de aleatorización mendeliana han demostrado que las personas portadoras de variantes genéticas asociadas con niveles elevados de ApoB presentan mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares en comparación con aquellas no las poseen. En particular, un análisis del *UK Biobank* mostró que la ApoB se asoció, en un análisis multivariado, con casi el doble de riesgo de enfermedad cardiovascular (*odds ratio*, [OR]: 1.92; IC 95%: 1.31-2.81; $p < 0.001$).¹³ Otro estudio de aleatorización mendeliana demostró que en casos de discordancia entre los niveles de LDLc y ApoB, esta última se correlaciona de manera más precisa con el riesgo cardiovascular.¹⁴

4- ¿Cuál es la asociación entre los niveles de ApoB durante el tratamiento y el riesgo cardiovascular según los ensayos clínicos?

Dado que la mayoría de los estudios clínicos controlados y aleatorizados incluyeron pacientes en función del riesgo cardiovascular y de los niveles de LDLc, la evidencia disponible específicamente sobre ApoB es más limitada. Además, estos ensayos generalmente evaluaron esquemas terapéuticos sin establecer objetivos específicos de ApoB como meta de tratamiento. No obstante, el análisis de muchos de estos estudios revela una correlación directa entre los niveles de ApoB alcanzados durante el tratamiento y la incidencia futura de eventos cardiovasculares graves. Múltiples ensayos clínicos con estatinas han demostrado que el valor intratratamiento de ApoB posee un valor predictivo independiente en relación con los eventos cardiovasculares graves. Estos hallazgos surgieron tanto en contextos de prevención primaria¹⁵ como secundaria.¹⁶ Un metanálisis que incluyó 7 estudios clínicos aleatorizados en pacientes con estatinas mostró que la reducción media del riesgo de cardiopatía coronaria por cada disminución de una desviación estándar (27 mg/dl) en los niveles de ApoB fue del 24.4%, lo que representó una mayor reducción de riesgo en comparación con el LDLc (20.1%) o el no-HDLc (20%).¹⁷ En ese análisis, la concentración media de ApoB al año en el grupo tratado fue de 85 mg/dl, con un rango de valores entre 71 y 104 mg/dl. En el estudio IMPROVE-IT, la adición de ezetimibe

a simvastatina en pacientes con síndrome coronario agudo se asoció con una reducción del 15% en los niveles de ApoB (mediana intratratamiento: 67 mg/dl) en comparación con simvastatina sola y con una disminución del 6.4% en la incidencia de eventos cardiovasculares combinados a los 6 años de seguimiento.¹⁸ Tanto en ese estudio como en el FOURIER, que evaluó el efecto de evolocumab frente a placebo en pacientes en prevención secundaria tratados con estatinas, el nivel de ApoB alcanzado durante el tratamiento fue el mejor predictor de infarto de miocardio.¹⁹ De manera similar, en el ensayo ODYSSEY OUTCOMES, que investigó el impacto de alirocumab frente a placebo en 18 000 pacientes con síndrome coronario agudo, se observó que un mayor nivel basal de ApoB se asoció con mayor tasa de eventos cardiovasculares combinados, así como con mayor reducción relativa y absoluta de eventos en el grupo tratado con alirocumab.²⁰ Además, los niveles bajos de ApoB durante el tratamiento (< 35 mg/dl) fueron altamente predictivos de mayor reducción de eventos clínicos. En cuanto a los niveles intratratamiento de ApoB, se informaron valores de 38 mg/dl en el estudio FOURIER y de 49 mg/dl en el estudio ODYSSEY OUTCOMES, lo que se asoció con una reducción del 15% en los eventos cardiovasculares combinados en ambos estudios, con seguimientos de 2.2 y 2.8 años, respectivamente.

En el estudio REVEAL, que evaluó informaron inhibidor de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP) frente a placebo en pacientes en prevención secundaria tratados con estatinas, una reducción de ApoB de 12 mg/dl (18%) se asoció con una disminución del 9% en la incidencia de eventos cardiovasculares.²¹ De forma similar, en el ensayo REDUCE-IT, que utilizó ácido eicosapentaenoico (EPA) purificado, una reducción del 10% en los niveles de ApoB se asoció con una disminución del 25% en los eventos cardiovasculares.²² Por el contrario, en el estudio STRENGTH, que empleó una combinación de EPA y ácido docosahexaenoico (DHA), no se observó una reducción significativa de ApoB ni de eventos cardiovasculares, lo que refuerza la coherencia de la asociación entre el descenso de ApoB y la disminución del riesgo cardiovascular.²³

Un metanálisis que incluyó 29 estudios clínicos en 332 912 pacientes evaluó si la reducción de

eventos cardiovasculares asociada con el descenso de ApoB dependió del tipo de fármaco utilizado.²⁴ Aunque la magnitud de la reducción de eventos fue mayor en los estudios con estatinas, estos ensayos tuvieron un seguimiento medio ponderado más prolongado en comparación con los realizados con otros tratamientos, como los inhibidores de PCSK9. Un análisis comparativo entre los estudios FOURIER y SPIRE, que emplearon anticuerpos monoclonales inhibidores de PCSK9, y el metanálisis de la *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration*, que incluyó los principales ensayos con estatinas, concluyó que la reducción de eventos cardiovasculares observada con los inhibidores de PCSK9 fue coherente con la esperada durante los primeros 2 años de tratamiento con estatinas.²⁵

En resumen, la evidencia disponible es homogénea y demuestra que, independientemente del fármaco utilizado, la reducción de ApoB *per se* se asocia con una disminución significativa del riesgo de eventos cardiovasculares futuros. Aunque los resultados de los ensayos clínicos pueden variar según el tiempo de exposición al tratamiento, el contexto clínico del paciente y las características de la población incluida, la evidencia respalda de manera sólida que la reducción de ApoB durante el tratamiento constituye un objetivo terapéutico central, que se asocia uniformemente con la disminución del riesgo de eventos cardiovasculares.

5- ¿Cuál es la correlación y la concordancia entre la ApoB, el no-HDLc y el LDLc?

Los conceptos de concordancia y correlación son ampliamente utilizados para evaluar la asociación entre variables, pero, aunque están relacionados, representan enfoques distintos.²⁶ La correlación se enfoca en la relación entre los cambios observados en dos variables, es decir, cómo varía una en función de la otra. En cambio, la concordancia se centra en el grado de coincidencia entre dos métodos de medición o clasificación de una misma variable. Así, mientras la correlación mide asociación, la concordancia evalúa el grado de acuerdo entre los resultados.

Numerosos estudios han analizado la correlación y la concordancia entre distintos marcadores lipídicos. Un estudio analizó los perfiles lipídicos de participantes sin enfermedades cardiovasculares

pertenecientes al UK Biobank (n = 308 182), al *Women's Health Study* (n = 26 204) y al *Framingham Heart Study* (n = 2839).²⁷ El análisis mostró una buena correlación entre los distintos marcadores lipídicos. En particular, la correlación entre ApoB y LDLc mostró valores de "r" entre 0.80 y 0.96, mientras que la correlación entre ApoB y el no-HDLc presentó valores de "r" entre 0.85 y 0.96.

Está bien establecido que existe discordancia entre el LDLc y el no-HDLc para un mismo valor de ApoB.²⁸ Un análisis *post hoc* de los datos del estudio *InPractice*, que incluyó pacientes con enfermedad cardiovascular tratados con diferentes esquemas hipolipemiantes, mostró que la concordancia entre ApoB y no-HDLc varió entre el 60.6% y el 62.4%. Además, el análisis kappa confirmó una concordancia moderada entre los niveles de LDLc y ApoB en todos los grupos de tratamiento, con valores que variaron entre 0.54 y 0.59.²⁹

Los datos del Reino Unido indican que, a pesar de las altas correlaciones entre ApoB y no-HDLc (≥ 0.95) a nivel poblacional –y una correlación ligeramente menor entre ApoB y LDLc–, existe una amplia variabilidad en la concentración de ApoB para un valor dado de no-HDLc o LDLc.³⁰ Asimismo, utilizando los percentiles poblacionales de LDLc, no-HDLc y ApoB de adultos no tratados de la *National Health and Nutrition Examination Survey* 2005-2016 del CDC, para un valor de no-HDLc de 100 mg/dl (aproximadamente en el percentil 10-20 de la población), el rango de valores de ApoB fue de 52 a 78 mg/dl (aproximadamente del percentil 5 al 30).³⁰ De forma similar, para un valor de no-HDLc de 160 mg/dl (percentil 70-80), los valores de ApoB se situaron entre 88 y 112 mg/dl (percentil 40-80). Se obtuvieron resultados similares al comparar LDLc con ApoB.

La concordancia/discordancia puede definirse de múltiples maneras: discordancia por puntos de corte, discordancia por percentiles o discordancia por residuales.³¹ Independientemente del método, la concordancia y la discordancia representan diferentes proporciones entre los parámetros comparados. La discordancia por puntos de corte parece ser el método más intuitivo y clínicamente aplicable; los resultados de estos análisis sugieren que los niveles elevados de LDLc, no-HDLc o ApoB en personas no tratadas

con hipolipemiantes conllevan mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. En cambio, en personas que sí reciben tratamiento, los niveles elevados de no-HDLc y ApoB parecen indicar mejor el riesgo residual.

6- ¿Cómo se comparan la ApoB, el no-HDLc y el LDLc como marcadores de riesgo cardiovascular?

Aunque existe una alta correlación entre los niveles de ApoB, LDLc y no-HDLc, diversas situaciones clínicas pueden generar discordancias entre estos valores y su capacidad predictiva del riesgo cardiovascular.^{30,31} En este contexto, es importante tener en cuenta lo siguiente: 1) mientras que la ApoB refleja el número de partículas aterogénicas, la medición de LDLc y no-HDLc cuantifica la masa de colesterol; 2) especialmente en la comparación con el LDLc, que es el principal objetivo terapéutico para reducir el riesgo cardiovascular, su determinación en muchos casos surge de la estimación mediante fórmulas, las que, como es sabido, son imprecisas. Desde una perspectiva fisiopatológica, podría plantearse que si cada partícula que contiene ApoB transportara una cantidad constante de colesterol, los distintos marcadores lipídicos (ApoB, LDLc y no-HDLc) tendrían un valor predictivo similar.^{32,33} Sin embargo, la información actual sugiere que existe una variabilidad considerable en el contenido de colesterol por partícula de ApoB. Esta variabilidad está determinada, principalmente, por los procesos de intercambio de lípidos entre las lipoproteínas, que dependen de múltiples factores, por ejemplo, la concentración de triglicéridos.^{34,35} Como resultado, las condiciones como la hipertrigliceridemia, la obesidad y la resistencia a la insulina pueden generar discrepancias entre estas mediciones, lo que se traduce en el aumento en el número de partículas de LDL (mayor concentración de ApoB), pero con un contenido reducido de colesterol (menor concentración de LDLc).³⁵

Diversos estudios han analizado la capacidad predictiva diferencial de estos tres marcadores. Considerando diferentes cohortes y puntos de análisis, la evidencia respalda que la concentración de ApoB está más estrechamente asociada con el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica que el LDLc y el no-HDLc.^{32, 36-38} Sin embargo, los pacientes tratados con estatinas constituyen una

población particular, ya que estos agentes reducen preferentemente el LDLc, lo que genera divergencias en relación con los niveles de ApoB y no-HDLc.

Los resultados del *Copenhagen General Population Study*, que incluyó a sujetos tratados con estatinas, refuerzan esta conclusión.³⁹ En casos de discordancia entre los valores de ApoB y LDLc, el riesgo cardiovascular se mostró más uniformemente relacionado con los niveles de ApoB. Específicamente, los participantes con niveles de ApoB por encima de la mediana y LDLc por debajo de la mediana presentaron mayor riesgo de mortalidad por todas las causas. En contraste, aquellos con ApoB por debajo de la mediana y LDLc por encima de la mediana demostraron menor riesgo de mortalidad. Se observaron resultados similares al analizar la discordancia entre ApoB y no-HDLc. Según el último consenso de expertos de la *National Lipid Association* (NLA), cuando existe discordancia entre ApoB y LDLc, entre ApoB y no-HDLc o entre LDLc y no-HDLc, la ApoB se considera el predictor más fiable del riesgo cardiovascular.⁴⁰

7- ¿Cuál es la utilidad diagnóstica de la ApoB en la práctica clínica habitual?

La ApoB es un biomarcador excelente para optimizar la estratificación del riesgo cardiovascular, especialmente en pacientes con niveles “normales” de LDLc pero alto riesgo cardiovascular.^{40,41} Esta medición es particularmente útil, ya que permite evaluar de manera más precisa el riesgo de enfermedad cardiovascular en estos pacientes. La ApoB es equivalente a cuantificar el número de lipoproteínas aterogénicas, ya que cada partícula contiene una única molécula de ApoB, lo que contribuye a una determinación más exacta del riesgo aterogénico.^{42,43}

Dado que cada partícula de LDL contiene una cantidad específica de ApoB, en situaciones donde los valores de LDLc son similares, pero las concentraciones de ApoB varían, el tamaño y la densidad de las partículas de LDL pueden ser diferentes. Esto tiene consecuencias directas sobre la aterogenicidad de las partículas, lo que hace que la medición de ApoB sea especialmente útil cuando el LDLc es bajo o está “controlado”, condiciones en las que el riesgo puede estar subestimado. Además, en pacientes con múltiples factores de riesgo,

como hipertrigliceridemia, diabetes, obesidad abdominal, resistencia a la insulina o síndrome metabólico, es común encontrar partículas de LDL pequeñas y densas, que están asociadas con mayor riesgo de aterosclerosis prematura o acelerada.⁴⁴ Por ello, en estos pacientes, la medición de ApoB proporciona información adicional y valiosa para la estratificación del riesgo cardiovascular. Asimismo, la medición de ApoB resulta útil para diferenciar entre la hipertrigliceridemia familiar y la hiperlipidemia familiar combinada, dado que, en la primera, el valor de ApoB es normal, mientras que, en la segunda, está elevado.^{45,46} En resumen, la ApoB es un indicador específico y útil, que actúa como una herramienta complementaria a la medición del LDLc. Su determinación permite una evaluación personalizada del riesgo cardiovascular asociada con los lípidos y facilita el establecimiento de objetivos terapéuticos más precisos, lo que optimiza las estrategias para reducir la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Situaciones en las que la medición de ApoB es especialmente útil:

a) Para optimizar la estratificación del riesgo cardiovascular, particularmente en pacientes de alto o muy alto riesgo que presentan valores “normales” o “controlados” de LDLc, según las metas terapéuticas establecidas. En estos casos, la presencia de ApoB elevada sugiere mayor riesgo residual aterogénico y puede justificar la intensificación de las medidas terapéuticas.

b) Para mejorar la estratificación del riesgo en pacientes con hipertrigliceridemia, diabetes, obesidad, resistencia a la insulina o síndrome metabólico, donde la estimación del LDLc por fórmula no es recomendada, a la vez que el valor de LDLc medido puede enmascarar la presencia de partículas pequeñas y densas.

8- ¿Cuál es el impacto de los principales fármacos hipolipemiantes sobre los niveles de ApoB?

Diversas terapias hipolipemiantes han demostrado ser eficaces en la reducción de la ApoB, lo que contribuye a la disminución del riesgo cardiovascular.

Las estatinas inhiben la HMG-CoA reductasa, lo que reduce la síntesis de colesterol y aumenta la expresión de los receptores LDL. Las estatinas de alta intensidad pueden reducir los niveles de ApoB entre un 30% y 50%.⁴⁷

El ezetimibe inhibe la absorción intestinal de colesterol a través del transportador NPC1L1. Cuando se asocia con estatinas, proporciona una reducción adicional de aproximadamente un 20% en los niveles de ApoB.⁴⁸

Los inhibidores de PCSK9 (alirocumab y evolocumab) aumentan el reciclaje de los receptores LDL y facilitan la depuración de partículas que contienen ApoB. Estas terapias logran reducciones

de ApoB entre el 45% y 55%.^{19,20} De manera similar, el inclisiran, un ARN interferente pequeño (siRNA), inhibe la síntesis hepática de PCSK9. Se administra dos veces al año y produce reducciones sostenidas de ApoB, de aproximadamente un 43%.⁴⁹

El ácido bempedoico inhibe la ATP-citrato liasa, una enzima que actúa antes de la HMG-CoA reductasa. Ya sea solo o en combinación con ezetimibe, reduce los niveles de ApoB entre un 14% y 19%.⁵⁰

El evinacumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe a la angiopoyetina-like protein 3 (ANGPTL3), promoviendo la lipólisis y la depuración de lipoproteínas que contienen ApoB. En pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo),

Tabla 1. Impacto de los principales fármacos hipolipemiantes sobre los niveles de apolipoproteína B.

Fármaco	Reducción porcentual	Mecanismo de acción
Estatinas de alta intensidad	↓ 30-50%	Inhiben la HMG-CoA reductasa, lo que reduce la síntesis hepática de ApoB al disminuir la producción de VLDLc. Además, la disminución del colesterol hepático estimula un aumento en la captación hepática de partículas LDL (que contienen ApoB) desde la circulación. La reducción de ApoB es proporcional a la potencia de la estatina utilizada.
Ezetimibe	↓ 20%	Inhibe la absorción intestinal de colesterol (inhibe la proteína NPC1L1) y, cuando se asocia con estatinas, ejerce un efecto sinérgico en la reducción de la producción de partículas que contienen ApoB.
Inhibidores de PCSK9 (evolocumab, alirocumab)	↓ 45-55%	Anticuerpos monoclonales que inhiben la PCSK9 en el espacio extracelular. Aumentan el reciclaje de los receptores de LDL y facilitan la depuración de partículas que contienen ApoB.
Ácido bempedoico	↓ 14-19%	Inhibe la enzima ATP-citrato liasa, que participa en una etapa temprana de la vía de producción de colesterol en el hígado, justo antes de la acción de la HMG-CoA reductasa (diana de las estatinas). Reduce la síntesis hepática de apoB al disminuir la producción de VLDLc. Además, la disminución del colesterol hepático estimula un aumento en la captación hepática de partículas LDL (que contienen apoB) desde la circulación.
Inclisiran	↓ 43%	ARN de interferencia pequeño. Inhibe la síntesis hepática de PCSK9. Aumenta el reciclaje de los receptores de LDL y facilita la depuración de partículas que contienen apoB.
Evinacumab	↓ 40.8%	Inhibe la ANGPTL3, un inhibidor de la LPL y la LE. Promueve la lipólisis y la depuración de lipoproteínas que contienen ApoB.
Lomitapide	↓ 29-56%	Inhibe la MTP, impidiendo el ensamblaje de lipoproteínas que contienen ApoB.
Obicetrapib	↓ 26.5%	Inhibidor oral, selectivo y de nueva generación de la CETP. Al interferir en el intercambio de ésteres de colesterol desde las HDL hacia las LDL y las VLDL, a cambio de triglicéridos, modula la composición y el metabolismo de estas lipoproteínas, disminuyendo indirectamente los niveles de ApoB.

ANGPTL3, angiopoyetina-like 3; ApoB, apolipoproteína B; CETP, proteína transportadora de ésteres de colesterol; HMG-CoA, 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A; LE, lipasa endotelial; LPL, lipoproteinlipasa; MTP, proteína microsomal transportadora de triglicéridos; NPC1L1, Niemann-Pick C1-Like 1.

se ha observado una reducción promedio del 40.8% en los niveles de ApoB.⁵¹ Además, la lomitapida, un inhibidor de la MTP, impide el ensamblaje de lipoproteínas que contienen ApoB, lo que logra reducciones del 29% a 56%.⁵²

Finalmente, lo que logra el obicetrapib, un inhibidor selectivo de la CETP de nueva generación para administración oral, conocido por su efecto significativo sobre las lipoproteínas aterogénicas más allá de incrementar los niveles de HDLc, ha demostrado reducir los niveles de ApoB en un 26.5% en comparación con placebo.⁵³

Un resumen del impacto de los distintos fármacos sobre los niveles de ApoB se presenta en la Tabla 1.

9- ¿Cuáles son las metas actuales en relación con la ApoB?

Una de las primeras recomendaciones a favor del uso de la ApoB en los EE. UU. es de 2009 y provino de la *American Association for Clinical Chemistry* (AACC), institución que respaldó la medición de ApoB como herramienta útil para la evaluación y el seguimiento de pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular.⁵⁴

Las guías canadienses y europeas recomiendan la medición de ApoB en determinadas poblaciones desde hace varios años. La guía de la *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) para el diagnóstico y tratamiento de la dislipidemia de 2012 reconoce el uso de la medición de ApoB en personas con niveles elevados de triglicéridos, definidos como $> 1.5 \text{ mmol/l}$ (131 mg/dl).⁵⁵ Asimismo, desde 2016, la *European Society of Cardiology* (ESC) y la *European Atherosclerosis Society* (EAS) recomiendan considerar la medición de ApoB, cuando esté disponible, en pacientes con hipertrigliceridemia.⁵⁶

La guía multisociedad de 2018 de la *American Heart Association* (AHA) y el *American College of Cardiology* (ACC), elaborada en colaboración con diversas organizaciones médicas líderes, estableció que las personas con niveles de triglicéridos $\geq 200 \text{ mg/dl}$ tienen una “indicación relativa” para la medición de ApoB.⁵⁷ Además, la guía señala que un nivel de ApoB $> 130 \text{ mg/dl}$ debe considerarse un “factor potenciador de riesgo” a la hora de evaluar

la necesidad de iniciar terapia hipolipemiente. Sin embargo, no se recomienda la realización de pruebas universales para ApoB en la población general.

En 2019, la ESC y la EAS recomendaron la medición de ApoB como una alternativa a la medición del LDLc –e incluso, posiblemente, con preferencia frente al o-HDLc– y como marcador principal para la detección, el diagnóstico y el tratamiento en personas con triglicéridos elevados, diabetes, obesidad, síndrome metabólico o niveles muy bajos de LDLc.⁵⁸

La misma guía señaló que los niveles de LDLc pueden subestimar el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica al no reflejar con precisión la concentración total de colesterol transportado por las LDL ni la cantidad total de lipoproteínas que contienen ApoB. Por su parte, el documento definió como objetivos lipídicos secundarios para ApoB $< 65 \text{ mg/dl}$, $< 80 \text{ mg/dl}$ y $< 100 \text{ mg/dl}$ en pacientes de riesgo muy alto, alto y moderadamente alto, respectivamente. Estos se corresponden con objetivos del LDLc de $< 55 \text{ mg/dl}$, $< 70 \text{ mg/dl}$ y $< 100 \text{ mg/dl}$, en ese orden.

La guía de 2020 de la *American Association of Clinical Endocrinology* (AACE) y el *American College of Endocrinology* (ACE) destacó que la medición de ApoB puede ofrecer una evaluación más precisa de la aterogenicidad.⁵⁹ La guía también reconoció el valor de ApoB en la evaluación de la eficacia del tratamiento hipolipemiente, ya que los niveles de ApoB pueden permanecer por encima del objetivo incluso después de alcanzar los valores objetivo de LDLc.

En su guía más reciente, de 2021, la CCS recomendó el uso de ApoB o no-HDLc, en lugar de LDLc, como medición lipídica preferida para el cribado de pacientes con triglicéridos $> 1.5 \text{ mmol/l}$ (133 mg/dl).⁶⁰ La CCS también sugirió un umbral de ApoB $\geq 70 \text{ mg/dl}$ como criterio para intensificar el tratamiento hipolipemiente en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida. La declaración científica reciente de la NLA respaldó la medición de ApoB como una estrategia razonable, no solo para la evaluación lipídica inicial, sino también en pacientes que

reciben tratamiento hipolipemiante.⁴⁰ Según este documento, los umbrales para iniciar o intensificar la farmacoterapia para los niveles de ApoB no están tan bien establecidos como para los niveles de LDLc y no-HDLc. Sin embargo, sobre la base de estudios poblacionales y de ensayos controlados y aleatorizados de individuos tratados con hipolipemiantes, se sugiere que los umbrales de ApoB para pacientes con riesgo cardiovascular muy alto, alto o intermedio sean de 60, 70 y 90 mg/dl, respectivamente, para corresponderse con los umbrales de tratamiento actuales para LDLc y no-HDLc.

Un estudio realizado en la Argentina demostró que, en una población sana, el percentil 20 de ApoB fue de 72 mg/dl.⁶¹ Es relevante señalar que este valor está entre las metas de ApoB recomendadas por las guías ESC/EAS y NLA para personas con alto riesgo cardiovascular. Más aún, el percentil 10 fue menor de 60 mg/dl, nivel coincidente con los objetivos lipídicos dados por las mismas recomendaciones para la población de muy alto riesgo. En contraste, un valor de ApoB superior a 117 mg/dl se observó en el 20% de los individuos con mayor concentración de partículas aterogénicas, lo que podría marcar un umbral de mayor riesgo vascular, incluso en personas aparentemente sanas.⁶¹

10- ¿Qué debemos conocer sobre la hipobetalipoproteinemia?

La hipobetalipoproteinemia familiar (FHBL [*familial hypobetalipoproteinemia*]) se caracteriza por una concentración plasmática reducida de LDLc, por debajo del quinto percentil para sexo y edad.⁶² Más frecuentemente, la forma monogénica en adultos resulta de variantes heterocigotas de pérdida de función de la ApoB, y, con menor frecuencia, de la PCSK9, llevando a un trastorno autosómico dominante. Las mutaciones en el gen de la ApoB hacen que se produzcan proteínas ApoB truncadas (tanto de ApoB100 como de ApoB48), que afectan la capacidad hepática para exportar lipoproteínas. Esto provoca una acumulación de triglicéridos en los hepatocitos, aumentando el riesgo de presentar enfermedades hepáticas.⁶³ La mutación en ApoB48 afecta la absorción de lípidos desde el intestino, lo que conlleva a malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles y se asocia con complicaciones gastrointestinales,

neuromusculares, oftalmológicas y hematológicas. La forma homocigota o heterocigota compuesta (HoFHBL1) es rara y puede causar complicaciones graves y manifestaciones fenotípicas similares a la abetalipoproteinemia (ABL), un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en la MTP. La forma heterocigota (HeFHBL1) es relativamente común y, por lo general, asintomática, excepto por hipolipidemia moderada y una tendencia a la esteatosis hepática.⁶²

En un estudio reciente sobre FHBL se identificaron más de 140 variantes del gen *APOB*.⁶² La frecuencia de ApoB truncada en la población general es de 1:3000 (HeFHBL1), mientras que la forma homocigota o heterocigota compuesta (HoFHBL1) tiene una incidencia estimada de menos de 1:1 000 000. La FHBL también puede ser causada por mutaciones en el gen de la ANGPTL3; en este último caso, se denomina FHBL2.

La HeFHBL1 suele ser asintomática, excepto por niveles bajos de LDLc y de ApoB, que alcanzan aproximadamente un tercio de los niveles normales. Los pacientes pueden presentar disfunción hepática moderada, y el 5% a 10% tiene esteatosis hepática grave, con probables complicaciones como cirrosis y cáncer hepático. Algunos casos raros presentan complicaciones neurológicas, posiblemente debido a deficiencia de vitaminas E y A. Por el contrario, los pacientes con HoFHBL1 tienen formas clínicas graves y presentan características fenotípicas similares a la ABL; entre ellas, los trastornos neuromusculares (por déficit de vitamina E), oftalmológicos (por déficit de vitamina A), gastrointestinales (esteatorrea, déficit de crecimiento por síndrome de malabsorción, esteatosis hepática que rara vez progresa a cirrosis y hepatocarcinoma) y las anomalías en el metabolismo óseo (por déficit de vitamina D) y hematológicas (acantocitosis en el 50% de la población eritrocitaria). Los casos graves se diagnostican en la infancia temprana, mientras que los casos moderados suelen diagnosticarse en adultos durante chequeos médicos generales debido a la hipolipidemia.⁶²

El diagnóstico de FHBL1 se basa en la identificación de mutaciones genéticas, niveles extremadamente bajos de LDLc y ApoB (menores de 15 mg/dl) y la presencia de síntomas clínicos. Se deben considerar diagnósticos diferenciales

como la hipobetalipoproteinemia secundaria a enfermedades crónicas o terminales, como cáncer, enfermedad hepática, hipertiroidismo, malabsorción de grasas por pancreatitis crónica y malnutrición.⁶²

Recientemente, se han descrito formas poligénicas de hipobetalipoproteinemia asociadas con menor riesgo de lesiones hepáticas y esteatosis en comparación con las formas monogénicas, que se diagnostican mediante un puntaje de riesgo poligénico y son más prevalentes en la población general que las mutaciones monogénicas previamente descritas.⁶⁴

No existe un tratamiento específico contra la FHBL. Este se enfoca en la suplementación con altas dosis de vitaminas liposolubles y ácidos grasos esenciales, con el fin de prevenir o retrasar las complicaciones. Además, es importante garantizar una ingesta calórica adecuada y restringir la ingesta de grasas para evitar retrasos en el crecimiento.

Finalmente, estos síndromes de colesterol bajo se han asociado con menor riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares, lo que ha abierto la puerta a nuevas estrategias terapéuticas. Un ejemplo de ello es el mipomersen, un oligonucleótido antisentido que inhibe la producción de ApoB100 y que se utiliza en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota. Otro fármaco relevante es la lomitapida, que inhibe la producción de MTP y se emplea tanto en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota como en la quilomicronemia familiar (FCS).⁶⁵

CONCLUSIÓN

La ApoB se ha consolidado como un marcador lipídico clave en el tratamiento del paciente dislipidémico, aportando información diagnóstica y pronóstica de gran valor clínico. Al reflejar de manera directa la cantidad de partículas aterogénicas circulantes, su cuantificación permite estimar con mayor precisión el potencial aterogénico total. Esto se observa en la excelente correlación entre ApoB y LDLc, aunque con una concordancia moderada entre ambos parámetros. La información epidemiológica, genética y proveniente de estudios clínicos respaldan su valor pronóstico en la prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Asimismo, se cuenta con herramientas farmacológicas eficaces para

reducir sus niveles. La incorporación de rutina de ApoB en la evaluación del riesgo cardiovascular podría optimizar la estratificación y el enfoque terapéutico, especialmente en escenarios en los que las concentraciones de LDLc pueden subestimar el riesgo residual. En este contexto, el reconocimiento y la utilización de ApoB como objetivo terapéutico emergente podrían contribuir a disminuir de manera más eficaz la carga global de enfermedad cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morze J, Melloni GEM, Wittenbecher C, Ala-Korpela M, Rynkiewicz A, et al. ApoB-Containing Lipoproteins: Count, Type, Size, and Risk of Coronary Artery Disease. *Eur Heart J* 28:ehaf207, 2025.
2. Mehta A, Shapiro MD. Apolipoproteins in Vascular Biology and Atherosclerotic Disease. *Nat Rev Cardio* 19:168-179, 2022.
3. Dance GSC, Sowden MP, Cartegni L, Cooper E, Krainer AR, Smith HC. Two Proteins Essential for Apolipoprotein B mRNA Editing Are Expressed from a Single Gene through Alternative Splicing. *J Biol Chem* 277:12703-12709, 2002.
4. Devaraj S, Semaan JR, Jialal I. Bioquímica, Apolipoproteína B. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/translate.google/books/NBK538139/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es&_x_tr_pto=sge
5. Haas ME, Attie AD, Biddinger SB. The regulation of ApoB metabolism by insulin. *Trends Endocrinol Metab* 24:391-397, 2013.
6. Taghibiglou C, Carpentier A, Van Iderstine SC, Chen B, Rudy D, Aiton A, et al. Mechanisms of Hepatic Very Low Density Lipoprotein Overproduction in Insulin Resistance. Evidence for Enhanced Lipoprotein Assembly, Reduced Intracellular ApoB Degradation, and Increased Microsomal Triglyceride Transfer Protein in a Fructose-Fed Hamster Model. *J Biol Chem* 275:8416-8425, 2000.
7. Contois JH, Langlois MR, Cobbaert C, Sniderman AD. Standardization of Apolipoprotein B, LDL-Cholesterol, and Non-HDL-Cholesterol. *J Am Heart Assoc* 12:e030405, 2023.

8. Warnick GR, Kimberly MM, Waymack PP, Leary ET, Myers GL. Standardization of Measurements for Cholesterol, Triglycerides, and Major Lipoproteins. *Lab Med* 39:48-90, 2008.
9. Garcia E, Bennett DW, Connelly MA, Jeyarajah EJ, Warf FC, Shalaurova I, et al. The Extended Lipid Panel Assay: a Clinically Deployed High-throughput Nuclear Magnetic Resonance Method for the Simultaneous Measurement of Lipids and Apolipoprotein B. *Lipids Health Dis* 19:247, 2020.
10. Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, Chapman MJ, Aakre KM, Baum H, et al. European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying Atherogenic Lipoproteins for Lipid-lowering Strategies: Consensus-based Recommendations From EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med* 58:496-517, 2020.
11. Johannesen CDL, Langsted A, Nordestgaard BG, Mortensen M. Excess Apolipoprotein B and Cardiovascular Risk in Women and Men. *J Am Coll Cardiol* 83:2262-2273, 2024.
12. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Moroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, et al. A Meta-Analysis of Low-Density Lipoprotein Cholesterol, Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol, and Apolipoprotein B as Markers of Cardiovascular Risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 4:337-345, 2011.
13. Richardson TG, Sanderson E, Palmer TM, Ala-Korpela M, Ference BA, Davey Smith G, et al. Evaluating the relationship between circulating lipoprotein lipids and apolipoproteins with risk of coronary heart disease: A multivariable Mendelian randomisation analysis. *PLoS Med* 17:e1003062, 2020.
14. Ference BA, Kastelein JJP, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nicholls SJ, Ray KK, et al. Association of Genetic Variants Related to CETP Inhibitors and Statins with Lipoprotein Levels and Cardiovascular Risk. *JAMA* 318:947-956, 2017.
15. Gotto AM, 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* 101:477-484, 2000.
16. Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Kjekshus J, Wedel H, Berg K, et al. Lipoprotein Changes and Reduction in The Incidence of Major Coronary Heart Disease Events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 97:1453-1460, 1998.
17. Thanassoulis G, Williams K, Ye K, Brook R, Couture P, Patrick R, Lawler PR, et al. Relations of Change in Plasma Levels of LDL-C, Non-HDL-C and ApoB With Risk Reduction From Statin Therapy: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Heart Assoc* 3:e000759, 2014.
18. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA., Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy After Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 372:2387-2397, 2015.
19. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 376:1713-1722, 2017.
20. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab After Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 379:2097-2107, 2018.
21. Hopewell JC, Chen F, Wallendszus K, Stevens W, Collins R, Wiviott SD, et al. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med* 377:1217-1227, 2017.
22. Bhatt D, Steg P, Miller M, Brinton EA, Jacobson T, Ketchum SB, et al. Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 380:11-22, 2019.
23. Nicholls SJ, Lincoff M, García M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 324:2268-2280, 2020.

24. Khan SU, Khan MU, Valavoor S, Khan MS, Okunrintemi V, Mamas MA, et al. Lipid-Lowering Therapies and Clinical Outcomes. *Eur J Prev Cardiol* 27:1255-1268, 2020.
25. Ference BA, Cannon CP, Landmesser U, Lüscher TF, Catapano AL, Ray KK, et al. Reduction of LDL and Cardiovascular Outcomes. *Eur Heart J* 39:2540-2545, 2018.
26. Liu J, Tang W, Chen G, Lu Y, Feng C, Tu XM. Correlation and Agreement: Overview and Clarification of Competing Concepts and Measures. *Shanghai Arch Psychiatry* 28:115-120, 2016.
27. Pencina KM, Pencina MJ, Lawler PR, Engert JC, Dufresne L, Ridker PM, et al. Interplay of Atherogenic Particle Number and Particle Size and the Risk of Coronary Heart Disease. *Clin Chem* 69:48-55, 2023
28. Cantey EP, Wilkins JT. Discordance between Lipoprotein Particle Number and Cholesterol Content: an Update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 25:130-136, 2018.
29. Idris I, Tate H, Ahmad A, McCormack T. Concordance Between Plasma Apolipoprotein B Levels and Cholesterol Indices Among Patients Receiving Sstatins and Nonstatin Treatment: Post-Hoc Analyses From the U.K. InPractice Sstudy. *J Clin Lipidol* 5:316-323, 2011.
30. Sniderman AD, Dufresne L, Pencina KM, Bilgic S, Thanassoulis G, Pencina MJ. Discordance Among ApoB, Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol, and Triglycerides: Implications for Ccardiovascular Prevention. *Eur Heart J* 45:2410-2418, 2024.
31. Johannesen CDL, Mortensen MB, Børge Nordestgaard BG, Langsted A. Discordance Analyses Comparing LDL Cholesterol, Non-HDL Cholesterol, and Apolipoprotein B for Cardiovascular Risk Estimation. *Atherosclerosis* 403:119139, 2025.
32. Wilkins JT, Li RC, Sniderman A, Chan C, DM Lloyd-Jones. Discordance Between Aapolipoprotein B and LDL-Cholesterol in Young Aadults Predicts Coronary Artery Calcification: the CARDIA study. *J Am Coll Cardiol* 67:193-201, 2016.
33. Glavinovic T, Thanassoulis G, de Graaf J, Couture P, Hegele RA, Sniderman AD. Physiological Bases for the Superiority of Apolipoprotein B Over Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol as a Marker of Cardiovascular Risk. *J Am Heart Assoc* 11:e025858, 2022.
34. Nurmohamed NS, Ditmarsch M, Kastelein JJP. Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibitors: from High-Density Lipoprotein Cholesterol to low-Density Lipoprotein Ccholesterol Lowering Agents? *Cardiovasc Res* 118:2919-2931, 2022.
35. Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW, Thomson J, Caslake MJ, Packard CJ, et al. Role of Plasma Triglyceride in the Regulation of Plasma Low Density Lipoprotein (LDL) Subfractions: Relative Contribution of Small, Dense LDL to Coronary Heart Disease Risk. *Atherosclerosis* 106:241-253, 1994.
36. Sniderman AD, Islam S, Yusuf S, McQueen MJ. Discordance Analysis of Apolipoprotein B and Non-High Density Lipoprotein Cholesterol as Markers of Cardiovascular Risk in the INTERHEART Study. *Atherosclerosis* 225:444-449, 2012.
37. Cromwell WC, Otvos JD, Keyes MJ, Pencina MJ, Sullivan L, Vasan RS, et al. LDL Particle Number and Risk of Future Cardiovascular Disease in the Framingham Offspring Sstudy - Implications for LDL Mmanagement. *J Clin Lipidol* 1:583-592, 2007.
38. Pencina MJ, D'Agostino RB, Zdrojewski T, Williams K, Thanassoulis G, Furberg CD, et al. Apolipoprotein B Improves Risk Assessment of Future Coronary Heart Disease in the Framingham Heart Study Beyond LDL-C and Non-HDL-C. *Eur J Prev Cardiol* 22:1321-1327, 2015.
39. Johannesen CDL, Langsted A, Mortensen MB, Nordestgaard BG. Apolipoprotein B and Non-HDL Cholesterol Better Reflect Residual Risk Than LDL Cholesterol in Statin-Treated Patients in the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J* 42:474-482, 2021.
40. Soffer D, Marston NA, Maki K, Jacobson T, Bittner V, Peña JM, et al. Role of Apolipoprotein B in the Clinical Management of Cardiovascular

Risk in Adults: An Expert Clinical Consensus From the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 18:e647-e663, 2024.

41. Ahmad M, Sniderman AD, Hegele RA. Apolipoprotein B in Cardiovascular Risk Assessment. *CMAJ* 195:E1124, 2023.

42. Iavinovic T, Thanassoulis G, de Graaf J. Physiological Bases for the Superiority of Apolipoprotein B Over Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Non-high-Density Lipoprotein Cholesterol as a Marker of Cardiovascular Risk. *J Am Heart Assoc* 11:e025858, 2022.

43. Cole J, Otvos DJ, Remaley TA. A Translational Tool to Facilitate Use of Apolipoprotein B for Clinical Decision-Making. *Clin Chem* 69:41-47, 2023.

44. Alpert J, Stone NJ. The Importance of Apo B and Lipoprotein Little a [Lp(a)]. *Am J Med* 137:1149-1150, 2024.

45. Díaz JA, Castro-Cabezas M, Liemc A. Utilidad de la Medición de la Apolipoproteína B en la Práctica Clínica. *Clin Invest Arterioscl* 17:142-146, 2005.

46. Pedro-Botet J, Climent E, Gabarró N, Millán J. Hiperlipemia Familiar Combinada/Hiperlipemia Mixta Poligénica. *Clin Invest Arterioscler* 33:43-49, 2021.

47. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N. Efficacy and Safety of Cholesterol-Lowering Treatment: Prospective Meta-Analysis of Data from 90,056 Participants in 14 Randomised Trials of Statins *Lancet* 366:1267-1278, 2005.

48. Tremblay AJ, Lamarche B, Hogue JC, Couture P. Effects of Ezetimibe and Simvastatin on Apolipoprotein B Metabolism in Males with Mixed Hyperlipidemia. *J Lipid Res* 50:1463-1471, 2009.

49. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 382:1507-1519, 2020.

50. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, et al. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally

Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA* 322:1780-1788, 2019.

51. Koseki M, Stroes E, Ali S, Banerjee P, Chan KC, Khilla N, et al. The Long-Term Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *JACC Adv* 2:100648, 2023.

52. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Efficacy and Ssafety of a Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor in Patients with Homozygous Familial Hhypercholesterolaemia: a Single-arm, Open-label, Phase 3 Study. *N Engl J Med* 368:1277-1287, 2013.

53. Masson W, Barbagelata L, Lobo M, Nogueira JP, Handelsman Y. Lipid-lowering Eefficacy of obicetrapib: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Lipidol* 19:412-421, 2025.

54. Contois JH, McConnell JP, Sethi AA, Csako G, Devaraj S, Hoefner DM, et al. Apolipoprotein B and Cardiovascular Disease Risk: Position Statement from the AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices. *Clin Chem* 53:407-419, 2009.

55. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GBJ, McPherson R, et al. 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol* 29:151-167, 2013.

56. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 37:2999-3058, 2016.

57. 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 Forcé on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 139:e1082-e1143, 2019.

58. 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: the Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 41:111-188, 2019.
59. Handelsman Y, Jellinger PS, Guerin CK, Bloomgarden ZT, Brinton EA, Budoff MJ, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Algorithm: 2020 Executive Summary. *Endocr Pract* 26:1196-1224, 2020.
60. Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can J Cardiol* 37:1129-1150, 2021.
61. Siniawski D, Masson W, Bluro I, Sorroche P, Scordo W, Krauss J, et al. Niveles Plasmáticos de Apolipoproteínas en una Población Saludable de la Argentina: Implicaciones en Prevención Cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 78:123-128, 2010.
62. Wakabayashi T, Takahashi M, Okazaki H, Okazaki S, Yokote K, Tada H, et al. Current Diagnosis and Management of Familial Hypobetalipoproteinemia. *J Atheroscler Thromb* 31:1005-1023, 2024.
63. Buryška S, Ahn JC, Allen, AM, Simha V, Simonetto DA. Familial Hypobetalipoproteinemia: An Underrecognized Cause of Lean NASH. *Hepatology* 74:2897-2898, 2021.
64. Rimbert A, Vanhoye X, Coulibaly D, Marrec M, Pichelin M, Charrière S, et al. Phenotypic Differences Between Polygenic and Monogenic Hypobetalipoproteinemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 41: e63–e71, 2021.
65. Handhale A, Viljoen A, Ramachandran R, Wierzbicki AS. Low Cholesterol Syndrome and Drug Development. *Curr Opin Cardiol* 35:423-427, 2020.