



ORIGINAL

Valoración del colesterol no HDL como predictor de episodios cardiovasculares no mortales en una cohorte prospectiva de origen poblacional[☆]



Julio A. Carbayo Herencia^{a,b,c,*}, Marta Simarro Rueda^d, Antonio Palazón Bru^b, Francisca Molina Escribano^e, Isabel Ponce García^f, Luis Miguel Artigao Ródenas^g, David Caldevilla Bernardo^h, Juan A. Divisón Garrote^{e,i} y Vicente Francisco Gil Guillén^b, Todos en nombre del Grupo de Enfermedades Vasculares de Albacete (GEVA)¹

^a Unidad de Lípidos, Hospital Quirónsalud, Albacete, España

^b Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante, Alicante, España

^c Cátedra de Riesgo Cardiovascular, Universidad Católica de San Antonio (UCAM), Murcia, España

^d Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud «Zona IV», Albacete, España

^e Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Casas Ibáñez, Casas Ibáñez, Albacete, España

^f Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Ayna, Ayna, Albacete, España

^g Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud de Villacerrada, Villacerrada, Albacete, España

^h Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital General de Almansa, Almansa, Albacete, España

ⁱ Cátedra de Medicina Familiar y Comunitaria, Grado de Medicina, UCAM, Murcia, España

Recibido el 1 de agosto de 2017; aceptado el 9 de octubre de 2017

Disponible en Internet el 1 de febrero de 2018

PALABRAS CLAVE

Enfermedad cardiovascular;
Morbilidad;
Aterosclerosis;
Factores de riesgo;
Estudio de cohortes

Resumen

Introducción: El colesterol no transportado por las lipoproteínas de alta densidad (c-no-HDL) está adquiriendo relevancia en su participación en la valoración del riesgo cardiovascular y como diana terapéutica. El objetivo del presente estudio ha sido valorar la capacidad predictiva independiente, tanto del c-no-HDL como del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), principal prioridad en las dislipidemias para reducir el riesgo cardiovascular (RCV), en la morbilidad de causa cardiovascular, en una muestra de origen poblacional.

[☆] Una comunicación referente a esta línea de trabajo, titulada «El colesterol no HDL como predictor de episodios cardiovasculares no mortales en una cohorte prospectiva de origen poblacional», fue presentada en el XXX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (Cádiz, 2017) y galardonada con un Premio Mención Especial 2017.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: julio.carbayo.herencia@gmail.com (J.A. Carbayo Herencia).

¹ Los componentes del Grupo de Enfermedades Vasculares de Albacete (GEVA) figuran en el [anexo](#).

Métodos: El diseño del estudio corresponde a una cohorte prospectiva en la que han participado 1.186 individuos en el grupo c-no-HDL y 1.177 en el grupo cLDL, seguidos durante 10,7 años (DE = 2,2), los cuales no habían padecido ningún episodio cardiovascular (CV) previo. Las variables predictoras incluidas en el ajuste han sido: género, edad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, estado de fumador y c-no-HDL en un grupo. En el otro grupo, formado por pacientes que presentaban niveles de triglicéridos ≤ 400 mg/dl, se sustituyó el c-no-HDL por el cLDL. Se calcularon curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) y se aplicaron dos modelos de regresión de Cox, uno por cada grupo.

Resultados: El grupo c-no-HDL presentó un 6,2% de episodios CV no mortales durante el seguimiento, y el grupo cLDL, un 6,0%. Después del ajuste, por cada aumento de 30 mg/dl de c-no-HDL, la incidencia de nuevos episodios CV no mortales aumentó un 31% (HR = 1,31; IC 95%: 1,06-1,61; $p = 0,018$) y en el grupo del cLDL un 27% (HR = 1,27; IC 95%: 0,97-1,61; $p = 0,068$).

Conclusiones: Tras un seguimiento de 10,7 años, el c-no-HDL se ha mostrado en nuestra población como un factor pronóstico de enfermedad CV no mortal, pero no el cLDL, aunque su HR se encuentra próxima a la significación estadística.

© 2017 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Cardiovascular diseases;
Morbidity;
Atherosclerosis;
Risk factors;
Cohort studies

Evaluation of non-HDL cholesterol as a predictor of non-fatal cardiovascular events in a prospective population cohort

Abstract

Introduction: Non-HDL cholesterol (non-HDL-C) is becoming relevant both in its participation in cardiovascular risk assessment and as a therapeutic target. The objective of the present study was to assess the independent predictive capacity of both non-HDL-C and LDL-C (the main priority in dyslipidemias to reduce cardiovascular risk), in cardiovascular morbidity in a population-based sample.

Methods: A prospective cohort study involving 1186 individuals in the non-HDL-C group and 1177 in the LDL-C group, followed for 10.7 years (SD = 2.2), who had not had any previous cardiovascular event. The predictor variables included in the adjustment were: gender, age, arterial hypertension, diabetes mellitus, smoker status and non-HDL-C in one group. In the other group, consisting of patients presenting TG levels of 400 mg/dL, non-HDL-C was replaced by LDL-C. Survival curves (Kaplan-Meier) were calculated and two Cox regression models were applied, one for each group.

Results: Non-HDL-C group presented 6.2% of non-fatal cardiovascular episodes during follow-up and the LDL-C group 6.0%. After adjustment, for each 30 mg/dL increase in non-HDL-C, the incidence of new non-fatal cardiovascular events increased by 31% (HR = 1.31, 95% CI: 1.06-1.61; $P = .018$) and in the LDL-C group by 27% (HR = 1.27, 95% CI: 0.97-1.61, $P = .068$).

Conclusions: After a follow-up of 10.7 years, non-HDL-C has been shown in our population as a prognostic factor of non-fatal cardiovascular disease, but not LDL-C, although its HR is close to statistical significance.

© 2017 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Han transcurrido más de 100 años desde que Adolf Windaus¹ observara en 1910 que las placas caseosas de la aorta de humanos contenían 25 veces más colesterol que las aortas normales; posteriormente, los hermanos Miller² observaron el efecto protector que sobre la cardiopatía isquémica ejercía el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL). Durante este tiempo y hasta la actualidad, se ha afianzado el concepto de factor de riesgo de la enfermedad cardiovascular (FRCV), término generalizado y acuñado en

el estudio de la cohorte de Framingham³, entre los cuales fueron identificados el colesterol total (CT) y el descenso del cHDL.

El desarrollo de numerosos estudios de cohortes prospectivos, ensayos clínicos y metaanálisis ha aportado suficiente evidencia acerca de la influencia de dichos factores en la aparición de la morbimortalidad cardiovascular, constituyendo por ello la base de la elaboración de sucesivas guías, con el fin de prevenir las enfermedades cardiovasculares (ECV) que tienen como base la aterosclerosis, cuya importancia primordial continúa⁴. Recientemente, las

dos últimas guías publicadas sobre, por un lado, la prevención de las ECV⁵ y, por otro, el diagnóstico y manejo de las dislipidemias⁶ coinciden en considerar como principal objetivo terapéutico el colesterol vehiculizado por las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), el cual no suele obtenerse por medición directa, sino indirectamente aplicando la fórmula de Friedewald (FF)⁷, que a su vez depende de los niveles de triglicéridos (TG) en ayunas y solo puede aplicarse ante unos valores de $TG \leq 400$ mg/dl. Sin embargo, otros autores consideran que cifras menores (entre 200 y 400 mg/dl) ya desvirtúan el valor real del cLDL y deben usarse con precaución en determinadas patologías, como la diabetes mellitus (DM), la insuficiencia renal y las hepatopatías⁸.

Por otro lado, el colesterol no HDL (c-no-HDL), calculado restando al colesterol total el cHDL, representa, además del cLDL, al resto del colesterol contenido en las lipoproteínas aterogénicas, es decir, las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B (apoB): lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), remanentes de las VLDL, lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y lipoproteína(a), de modo que podría suponer una alternativa al cLDL como diana terapéutica, ya que, además de evitar el estado de ayuno y la precaución de aplicar la FF en las patologías mencionadas, se ha observado que pudiera ser mejor predictor de ECV que el cLDL, o al menos similar, aunque este aspecto aún no está dilucidado⁶.

Por ello, el principal objetivo de este estudio ha sido valorar la capacidad predictiva del c-no-HDL y la del cLDL, cuando en su cálculo es aplicable la FF ($TG \leq 400$ mg/dl)⁶, en la aparición de nuevos episodios cardiovasculares no mortales en una cohorte prospectiva española de origen poblacional.

Material y métodos

En la cohorte se han realizado dos exámenes: el primero entre los años 1992-1994 y el segundo entre los años 2004-2006. La muestra procede de población general a partir de los 18 años, obtenida por muestreo aleatorio, estratificado y bietápico, con etapas proporcionales al tamaño de la población de donde proceden los participantes. La descripción de la población incluida en el primer corte ya ha sido expuesta en otras publicaciones^{9,10}. En el segundo corte, entre 10 y 14 años después del primer examen, se han recogido los episodios cardiovasculares no mortales, los individuos que acabaron sin este episodio y las pérdidas, así como las fechas de cada uno de los episodios ocurridos. Dicha información se obtuvo mediante entrevista directa y comprobación concordante en la historia clínica del paciente.

Las ECV no mortales registradas durante el seguimiento han sido: ángor de cualquier tipo documentado clínicamente; infarto de miocardio con informe clínico que incluya actividad enzimática concordante, estudio ecográfico y/o angiográfico, o que el ECG basal permita su localización de manera inequívoca; ictus si existe déficit neurológico permanente y objetivo, o cuando se observaron síntomas y/o signos neurológicos que se resolvieron *ad integrum*, atribuidos por los médicos que los asistieron a accidente isquémico transitorio y arteriopatía periférica, documentados en informe clínico. Los episodios se han recogido en una única ocasión y por primera vez.

Participantes y variables incluidas en el estudio

Han formado parte de este estudio los participantes de la cohorte que no hubieran padecido ECV. Las variables incluidas en el análisis han sido los principales FRCV y las incluidas en el ajuste en el análisis multivariable, similares a las valoradas en el sistema SCORE⁶: edad, género, hipertensión arterial (HTA), DM, estado de fumador y c-no-HDL en un modelo, y en otro las mismas variables, pero el cLDL en lugar del c-no-HDL, en la población con cifras de $TG \leq 400$ mg/dl para poder calcular dicho parámetro mediante la FF ($cLDL = CT - [cHDL + TG/5]$)⁷. Se ha considerado que un paciente era hipertenso cuando las medidas de presión arterial sistólica (PAS) o diastólica (PAD) eran mayores o iguales a 140 y 90 mmHg, respectivamente, o el paciente estaba en tratamiento farmacológico¹¹, DM cuando los valores de glucemia en ayunas eran ≥ 126 mg/dl (comprobada en dos ocasiones) o el paciente estaba en tratamiento con hipoglucemiantes orales o insulina¹². Se consideró fumador todo participante que fumaba diariamente, independiente de la cantidad¹³. El cálculo del índice de masa corporal (IMC) se ha realizado dividiendo el peso en kilogramos por la talla en metros al cuadrado (kg/m^2), y la obesidad ha sido clasificada en 3 categorías según los valores del IMC: normopeso entre 18,5 y 24,9; sobrepeso entre 25 y 29,9, y obesidad ≥ 30 ¹⁴.

Análisis estadístico

El análisis de los datos se ha realizado con el software SPSS 15.0 (SPSS para Windows, 15.0, SPSS Inc. Chicago, IL). Las variables cualitativas se exponen como cantidad exacta y en porcentaje, y las cuantitativas, como media y desviación estándar (DE). La asociación entre variables cualitativas se ha calculado mediante la prueba de ji al cuadrado o el test de Mantel-Haenszel en la valoración de la tendencia lineal entre los grupos. La comparación entre medias se realizó con la prueba t de Student para grupos independientes, o la prueba U de Mann-Whitney si las condiciones de normalidad (aplicación del test de Kolmogorov-Smirnoff o de Shapiro Wilks) no se cumplían. Cuando las medias eran más de dos, la comparación entre ellas se ha realizado con el análisis de la varianza de una vía y el contraste *a posteriori* de Bonferroni. Tanto el c-no-HDL como el cLDL se han categorizado en terciles de su distribución muestral. Se ha calculado la probabilidad de supervivencia entre estos tres grupos mediante la prueba de Kaplan-Meier, utilizando en su comparación el test de rangos logarítmicos. En el análisis de supervivencia se tiene en cuenta tanto el tiempo en que se ha producido el desenlace que se quiere medir, como el tiempo en que se cierra por otras causas diferentes, como por ejemplo no presentar episodio al concluir el estudio o pérdidas de los individuos por cualquier causa, conociéndose a los participantes en esta situación como individuos censurados (y el tiempo, tiempo de censura), es decir, cuando en estos individuos se termina el seguimiento por un motivo distinto al episodio estudiado. En la identificación de las variables de significado pronóstico se ha utilizado el modelo de regresión de Cox, comprobando el cumplimiento de la proporcionalidad de los riesgos instantáneos mediante el análisis de los residuales de Schoenfeld¹⁵. En este modelo, la relación del

Tabla 1 Factores de riesgo cardiovascular relacionados con el colesterol no-HDL y el cLDL, distribuidos por género

| | Grupo colesterol no HDL (n = 1.186) | | | Grupo colesterol LDL (n = 1177) | | |
|-----------------------------|-------------------------------------|-----------------|---------|---------------------------------|-----------------|---------|
| | Mujer (n = 666) | Varón (n = 520) | p | Mujer (n = 664) | Varón (n = 513) | p |
| Edad; años (DE) | 47,8 (18,0) | 46,6 (16,8) | 0,261 | 47,8 (18,0) | 46,6 (16,9) | 0,283 |
| HTA; n (%) | 282 (42,3) | 220 (42,3) | 0,990 | 281 (42,3) | 218 (42,5) | 0,952 |
| Diabetes; n (%) | 68 (10,2) | 44 (8,5) | 0,307 | 67 (10,1) | 43 (8,4) | 0,318 |
| Fumador; n (%) | 148 (22,2) | 237 (45,6) | < 0,001 | 148 (22,3) | 235 (45,8) | < 0,001 |
| IMC; kg/m ² (DE) | 27,6 (5,5) | 27,2 (4,0) | 0,162 | 27,6 (5,5) | 27,1 (4,0) | 0,116 |
| Obesidad; n (%) | | | | | | |
| Normopeso | 239 (35,9) | 160 (30,8) | | 238 (35,8) | 160 (31,2) | |
| Sobrepeso | 226 (33,9) | 246 (47,3) | | 225 (33,9) | 243 (47,4) | |
| Obesidad | 201 (30,2) | 114 (21,9) | < 0,001 | 201 (30,3) | 110 (21,4) | < 0,001 |
| Glucemia; mg/dl (DE) | 99,5 (30,9) | 100,9 (24,8) | 0,370 | 99,2 (30,0) | 100,5 (23,5) | 0,403 |
| CT; mg/dl (DE) | 196,8 (38,6) | 202,3 (39,8) | 0,015 | 196,6 (38,5) | 202,1 (39,4) | 0,017 |
| TG; mg/dl (DE) | 90,0 (59,2) | 118,3 (80,1) | < 0,001 | 88,1 (46,5) | 112,9 (62,7) | < 0,001 |
| cHDL; mg/dl (DE) | 49,9 (12,1) | 43,2 (10,7) | < 0,001 | 50,0 (12,1) | 43,4 (10,7) | < 0,001 |
| c-no-HDL; mg/dl (DE) | 146,8 (38,7) | 159,1 (39,9) | < 0,001 | 146,7 (38,5) | 158,7 (39,5) | < 0,001 |
| cLDL; mg/dl (DE) | - | - | - | 129,1 (34,3) | 136,2 (35,0) | 0,001 |

cHDL: colesterol unido a las HDL; cLDL: colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad; c-no-HDL: colesterol no HDL; CT: colesterol total; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; n: número de participantes; TG: triglicéridos.

Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar (DE); las cualitativas, en número exacto y (porcentaje). La asociación entre las variables cualitativas se ha realizado con la prueba de ji cuadrado y la comparación entre medias con la t de Student para grupos independientes.

Tabla 2 Factores de riesgo cardiovascular relacionados con el colesterol no HDL distribuido en terciles

| | 1.º tercil (n = 396) | 2.º tercil (n = 395) | 3.º tercil (n = 395) | p |
|------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Género; n (%) | | | | |
| Mujer | 253 (63,9) | 223 (56,5) | 190 (48,1) | |
| Varón | 143 (36,1) | 172 (43,5) | 205 (51,9) | < 0,001 ^a |
| Edad; años (DE) | 39,1 (17,7) | 49,3 (16,4) | 53,4 (15,1) | < 0,001 ^b |
| HTA; n (%) | 103 (26,0) | 185 (46,8) | 214 (54,2) | < 0,001 ^a |
| Diabetes; n (%) | 26 (6,6) | 34 (8,6) | 52 (13,2) | 0,002 ^a |
| Fumador; n (%) | 145 (36,6) | 117 (29,6) | 123 (31,1) | 0,087 ^c |
| IMC; kg/m ² (DE) | 25,4 (4,4) | 28,2 (4,9) | 28,7 (4,7) | < 0,001 ^d |
| Obesidad; n (%) | | | | |
| Normopeso | 206 (52,0) | 101 (25,6) | 92 (23,3) | |
| Sobrepeso | 129 (32,6) | 180 (45,6) | 163 (41,3) | |
| Obesidad | 61 (15,4) | 114 (28,9) | 140 (35,4) | < 0,001 ^a |
| Glucemia; mg/dl (DE) | 96,4 (27,6) | 98,9 (23,0) | 105,0 (33,1) | < 0,001 ^e |
| Colesterol total; mg/dl (DE) | 159,6 (20,6) | 197,4 (15,1) | 240,7 (25,6) | < 0,001 ^b |
| Triglicéridos; mg/dl (DE) | 71,7 (59,9) | 98,6 (52,7) | 137,0 (80,8) | < 0,001 ^b |
| cHDL; mg/dl (DE) | 50,0 (12,2) | 46,5 (11,7) | 44,5 (11,4) | < 0,001 ^b |
| c-no-Hdl; mg/dl (DE) | 109,6 (17,1) | 150,9 (9,7) | 196,2 (24,0) | < 0,001 ^b |

cHDL: colesterol unido a las HDL; c-no-HDL: colesterol no HDL; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; n: número de participantes.

^a Significativo para la prueba de Mantel-Haenszel.

^b Diferencias significativas entre los tres grupos.

^c Valor aplicando la prueba de ji al cuadrado.

^d Diferencias significativas entre el 1.º tercil y el 2.º tercil y el 1.º tercil con el 3.º tercil, pero no entre el 2.º y el 3.º tercil.

^e Diferencias significativas entre el 1.º tercil y el 3.º tercil y entre el 2.º tercil y el 3.º tercil, pero no entre el 1.º y el 2.º tercil.

Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar (DE); las cualitativas, en número exacto y (porcentaje). La asociación entre las variables cualitativas se ha realizado con la prueba de ji cuadrado o el estadístico de Mantel-Haenszel, y la comparación entre medias con el análisis de la varianza de una vía, aplicando el contraste *a posteriori* de Bonferroni.

Tabla 3 Factores de riesgo cardiovascular relacionados con el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad distribuido en terciles

| | 1.º tercil (n=392) | 2.º tercil (n=392) | 3.º tercil (n=393) | p |
|-------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------|
| Género; n (%) | | | | |
| Mujer | 242 (61,7) | 230 (58,7) | 192 (48,9) | |
| Varón | 150 (38,3) | 162 (41,3) | 201 (51,1) | < 0,001 ^a |
| Edad; años(DE) | 39,3 (17,9) | 48,5 (16,2) | 54,0 (15,2) | < 0,001 ^b |
| HTA; n (%) | 107 (27,3) | 179 (45,7) | 213 (54,2) | < 0,001 ^a |
| Diabetes; n (%) | 26 (6,6) | 37 (9,4) | 47 (12,0) | 0,01 ^a |
| Fumador; n (%) | 152 (38,8) | 117 (29,8) | 114 (29,0) | 0,004 ^a |
| IMC; kg/m² (DE) | 25,6 (4,5) | 28,2 (4,9) | 28,3 (4,8) | < 0,001 ^c |
| Obesidad; n (%) | | | | |
| Normopeso | 193 (49,2) | 104 (26,5) | 101 (25,7) | |
| Sobrepeso | 131 (33,4) | 172 (43,9) | 165 (42,0) | |
| Obesidad | 68 (17,3) | 116 (29,6) | 127 (32,3) | < 0,001 ^a |
| Glucemia; mg/dl (DE) | 97,4 (28,5) | 99,1 (24,9) | 102,8 (28,4) | 0,017 ^d |
| Colesterol total; mg/dl (DE) | 159,3 (20,3) | 197,9 (15,2) | 239,8 (25,7) | < 0,001 ^b |
| Triglicéridos; mg/dl (DE) | 80,7 (50,8) | 101,2 (56,2) | 114,9 (54,1) | < 0,001 ^b |
| cHDL; mg/dl (DE) | 48,3 (12,3) | 46,8 (11,7) | 46,1 (11,7) | 0,025 ^d |
| c-no-HDL; mg/dl (DE) | 110,9 (19,3) | 151,1 (14,6) | 193,7 (25,1) | < 0,001 ^b |
| cLDL; mg/dl (DE) | 94,8 (15,6) | 130,8 (8,6) | 170,7 (20,7) | < 0,001 ^b |

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; n: número de participantes.

^a Significativo para la prueba de Mantel-Haenszel.

^b Diferencias significativas entre los tres grupos.

^c Diferencias significativas entre el 1.º tercil y el 2.º tercil y el 1.º tercil con el 3.º tercil, pero no entre el 2.º y el 3.º tercil.

^d Diferencias significativas solo entre el 1.º y el 3.º tercil.

Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar (DE); las cualitativas, en número exacto y (porcentaje). La asociación entre las variables cualitativas se ha realizado con la prueba de ji cuadrado o el estadístico de Mantel-Haenszel, y la comparación entre medias, con el análisis de la varianza de una vía aplicando el contraste *a posteriori* de Bonferroni.

c-no-HDL y del cLDL con la aparición de nuevos episodios cardiovasculares se ha ajustado por edad, sexo, HTA, DM y estado de fumador. En los contrastes de hipótesis, el nivel máximo de error alfa se fijó en igual o menos del 5%.

Resultados

Un total de 1.322 individuos mayores de 18 años participaron en el primer examen sobre población censal de Albacete y provincia. Después de excluir a 80 pacientes que habían padecido ECV y 56 por carecer de alguna de las variables analíticas, quedaron 1.186 participantes en el grupo del c-no-HDL. Excluyendo nueve pacientes que presentaban valores de TG > 400 mg/dl, la muestra para valorar el valor pronóstico del cLDL estuvo constituida por 1.177 individuos. La [tabla 1](#) muestra la distribución por género de los principales FRCV en los grupos del c-no-HDL y del cLDL. Dado que la mayor parte del colesterol se transporta en las LDL, los resultados en ambos grupos siguen una misma dirección, apreciándose que los FRCV son más frecuentes en los varones (excepto la obesidad) que en las mujeres, no encontrándose diferencias significativas en la edad, la DM y la HTA. En las [tablas 2 y 3](#) se expone la relación entre estas variables distribuidas en terciles y los principales FRCV. Puede observarse como los pacientes incluidos en el tercer tercil, tanto de c-no-HDL como del cLDL, presentan significativamente más edad, HTA, DM, IMC, obesidad y perfil lipídico más desfavora-

Tabla 4 Episodios cardiovasculares no mortales observados durante el seguimiento

| | Grupo c-no-HDL (n=56) | Grupo cLDL (n=54) |
|---------------|--------------------------|----------------------|
| IAM | 11 (19,7) | 10 (18,5) |
| Angina | 19 (33,9) | 18 (33,3) |
| Ictus | 19 (33,9) | 19 (35,1) |
| AP | 5 (8,9) | 5 (9,3) |
| Angina y/o AP | 1 (1,8) | 1 (1,9) |
| Ictus y/o AP | 1 (1,8) | 1 (1,9) |

AP: arteriopatía periférica; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; c-no-HDL: colesterol no incluido en las lipoproteínas de alta densidad; IAM: infarto agudo de miocardio; n: frecuencia de los episodios aparecidos durante el seguimiento. Los resultados se expresan como número exacto y (porcentaje).

ble, constituyendo un grupo de mayor riesgo cardiovascular (RCV).

La media de seguimiento coincide en ambos grupos: 10,7 años (DE=2,2). La [tabla 4](#) muestra los primeros episodios no mortales ocurridos durante este período, constituyendo un 6,2% del total de la muestra de seguimiento en el grupo del c-no-HDL (56 episodios) y un 6,0% en el grupo del cLDL (54 episodios). En la [tabla 5](#) se exponen las *hazard ratio* (HR) de las variables que han resultado predictoras de modo

Tabla 5 Incidencia de los factores de riesgo ajustados, predictores de morbilidad de causa cardiovascular, en los modelos que incluyen el colesterol no-HDL y el cLDL

| | Grupo c-no-HDL | | Grupo cLDL | |
|--------------------------|------------------|---------|------------------|---------|
| | HR (IC 95%) | p | HR (IC 95%) | p |
| Hombre | 2,06 (1,20-3,52) | 0,008 | 2,13 (1,24-3,67) | 0,006 |
| Edad (cada 5 años) | 1,38 (1,25-1,52) | < 0,001 | 1,38 (1,25-1,53) | < 0,001 |
| DM | 1,32 (0,67-2,57) | 0,424 | 1,12 (0,54-2,32) | 0,756 |
| HTA | 1,38 (0,76-2,52) | 0,297 | 1,33 (0,72-2,44) | 0,365 |
| Fumador/a | 1,64 (0,83-3,27) | 0,156 | 1,77 (0,88-3,55) | 0,109 |
| c-no-HDL (cada 30 mg/dl) | 1,31 (1,06-1,61) | 0,018 | - | - |
| cLDL (cada 30 mg/dl) | - | - | 1,27 (0,97-1,61) | 0,068 |

cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; c-no-HDL: colesterol no HDL; DM: diabetes mellitus; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HR: *hazard ratio*; HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza.

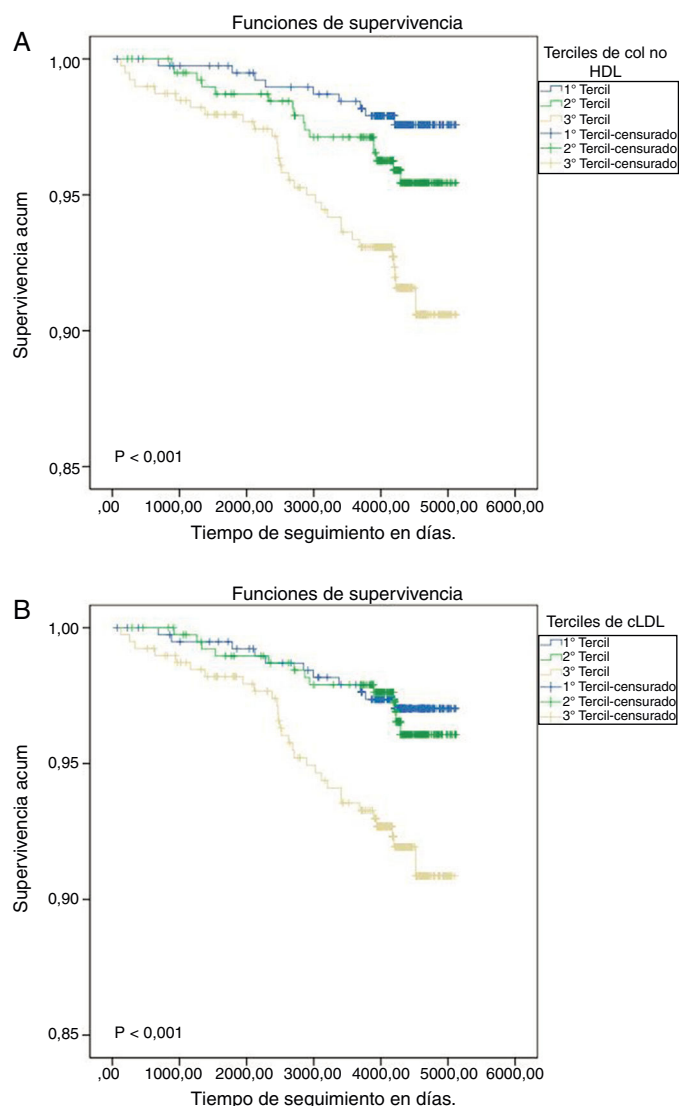


Figura 1 Probabilidades de supervivencia acumulada al valorar la aparición de primeros episodios cardiovasculares no mortales según la clasificación del colesterol no-HDL en terciles (A) o el colesterol de las LDL (B). Se ha utilizado el método de Kaplan-Meier, y la diferencia entre los grupos se ha calculado con el test de rangos logarítmicos.

independiente después de ajustar por el género, edad, DM, HTA, estado de fumador y c-no-HDL en un modelo y el cLDL en el segundo modelo. Por cada aumento en 30 mg/dl del c-no-HDL la tasa instantánea de riesgo fue del 31% (HR = 1,31; IC 95%: 1,06-1,61; $p = 0,018$) y por cada aumento de 30 mg/dl del cLDL la tasa instantánea de riesgo fue del 27% (HR = 1,27; IC 95%: 0,97-1,61; $p = 0,068$), no alcanzando en este último caso significación estadística.

Finalmente, la [figura 1](#) presenta diferencias significativas entre los terciles de cada uno de los grupos, c-no-HDL y cLDL, en la aparición de nuevos casos de ECV no mortal ($p < 0,001$ en ambos grupos).

Discusión

El presente estudio ha mostrado que el c-no-HDL presenta capacidad predictiva de ECV no mortal, no así el cLDL. Es decir, cuando se tienen en cuenta todas las partículas lipoproteicas que contienen apoB incluidas en el c-no-HDL, la predicción de la ECV no mortal es más alta. Este hallazgo está en consonancia con la alta prevalencia del síndrome metabólico en España¹⁶, y que en nuestro estudio cambia cuando en la muestra no se han incluido pacientes con elevados niveles de triglicéridos, indicando con ello el peso de la aterogenicidad de este tipo de partículas¹⁷. Resultados que también están de acuerdo con un metaanálisis realizado en pacientes tratados con estatinas, el cual muestra una asociación del c-no-HDL más intensa que el cLDL y la apoB con el riesgo de aparición de futuros episodios cardiovasculares mayores¹⁸. No cabe duda que el control del cLDL para prevenir las ECV constituye un objetivo primordial¹⁹, al igual que la reducción del c-no-HDL²⁰. Sin embargo, a medida que se elevan los triglicéridos plasmáticos, como sucede en el síndrome metabólico, en la resistencia a la insulina, en la diabetes tipo 2 y en la obesidad, aumenta el colesterol de las lipoproteínas que contienen apoB, al transformarse en estos procesos las partículas LDL en partículas más pequeñas y densas, permaneciendo estable el cLDL²¹, indicando con ello que los valores de cLDL infraestiman el riesgo que conlleva el aumento de las lipoproteínas aterogénicas con apoB. También se ha observado infraestimación del cLDL en pacientes de muy alto riesgo y alto riesgo cardiovascular con objetivos cLDL menos de 70 mg/dl, menos de 100 mg/dl y valor de los TG ≥ 150 mg/dl, justo cuando el cálculo del RCV requiere más precisión²². Por tanto, el c-no-HDL se perfila como una destacada diana terapéutica en la prevención de las ECV, especialmente en los pacientes con dislipidemia aterogénica y en pacientes de alto y muy alto riesgo, presentando la ventaja de que es un test robusto, puede ser calculado en todos los perfiles lipídicos y no precisa el ayuno para su cálculo²³. La importancia de las partículas que contienen apoB en la aparición de primeros episodios cardiovasculares no mortales queda reflejada en este estudio, ya que al ser excluidos los pacientes con TG > 400 mg/dl, el cLDL deja de tener capacidad predictiva, permaneciendo en cambio significativa la HR del c-no-HDL.

Fortalezas y limitaciones

La principal fortaleza de este estudio reside en que los resultados proceden de una muestra de población general

obtenida por aleatorización; por tanto, presenta una sólida validez externa, pudiendo extrapolar los resultados al menos a la población de donde procede la muestra. La principal limitación es que el tamaño de la misma no es grande y se han obtenido pocos episodios cardiovasculares no mortales, lo cual puede justificar el que el cLDL no haya mostrado HR significativas, si bien la diferencia entre ambas HR es pequeña, indicando con ello que cuando la muestra es de origen poblacional apenas hay diferencias absolutas en el significado pronóstico en la ECV no mortal entre el cLDL y el c-no-HDL.

Conclusiones

En población general los resultados de nuestro estudio muestran que, incluyendo en la predicción población con TG elevados, como sucede en el síndrome metabólico (especialmente reflejado por obesidad abdominal, prediabetes y diabetes), el c-no-HDL presenta la mejor predicción, dando con ello una información más ajustada sobre el RCV. En este grupo de pacientes creemos, al igual que Ascaso y Carmena²⁴, que la diana terapéutica debería ser el c-no-HDL o la apoB y no el cLDL.

Anexo. Componentes del Grupo de Enfermedades Vasculares de Albacete (GEVA)

Además de los autores del artículo, forman parte del grupo y han colaborado en el mismo:

Carlos Sanchis Domènech. Doctor en Medicina.
 Lucinio Carrión Valero. Doctor en Medicina.
 Javier Massó Orozco. Licenciado en Medicina.
 Enrique López de Coca y Fernández-Valencia. Licenciado en Medicina.
 Juan López-Abril. Licenciado en Medicina.
 Francisco García Gosálvez. Licenciado en Medicina.
 Beatriz Rodríguez-Paños. Licenciada en Medicina.
 Esperanza Martínez Navarro. Doctora en Medicina.
 Rosalina Martínez López. Licenciada en Medicina.
 Pilar Torres Moreno. Doctora en Medicina.
 Josefina Monedero Laorden. Licenciada en Medicina.
 Beatriz González Lozano. Licenciada en Medicina.
 Lourdes Navarro Sánchez. Licenciada en Medicina.
 Miriam Martínez Ramírez. Licenciada en Medicina.
 Eva Argandoña Palacios. Diplomada en Enfermería.
 Alfonso Campayo Serrano. Informático.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: From plaques to genes to statins. *Cell*. 2015;161:161–72.
2. Miller GJ, Miller NE. Plasma high density lipoprotein concentration and development of ischaemic heart disease. *Lancet*. 1975;375:16–9.

3. O'Donnell CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:299-310.
4. López AD, Murray CJL. The global burden of disease, 1990-2020. *Nat Med.* 1998;4:1241-3.
5. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2016;37:2315-81.
6. Catapano AL, Graham I, de Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2016, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>.
7. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18:499-502.
8. Esteban-Salán M, Guimón-Bardesi A, de la Viuda-Unzueta JM, Azcárate-Ania MN, Pascual-Usandizaga P, Amoroto-del Río E. Analytical and clinical evaluation of two homogeneous assays for LDL-cholesterol in hyperlipidemic patients. *Clin Chem.* 2000;46:1121-31.
9. Artigao-Ródenas LM, Carbayo-Herencia JA, Palazón-Bru A, Divisón-Garrote JA, Sanchis-Doménech C, Vigo-Aguiar I, et al. Construction and validation of a 14-year cardiovascular risk score for use in the general population: The Puras-GEVA Chart. *Medicine.* 2015;94:e1980.
10. Carbayo JA, Divisón JA, Escribano J, López-Abril J, López de Coca E, Artigao LM, et al. Using ankle-brachial index to detect peripheral arterial disease: Prevalence and associated risk factors in a random population sample. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17:41-9.
11. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med.* 1997;157:2413-46.
12. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1997;20:1183-97.
13. Jiménez Ruiz CA, Fernando Masa J, Sobradillo V, Gabriel R, Miratvilles M, Fernández-Fau L, et al. Prevalencia y actitudes sobre tabaquismo en población mayor de 40 años. *Arch Bronconeumol.* 2000;36:241-4.
14. SEEDO'2000 consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of criteria for therapeutic intervention. *Med Clin (Barc).* 2000;115:587-97.
15. Evaluating the Proportional Hazards Assumption. Kleinbaum DG, Klein M, editores. *Survival Analysis.* 2 th ed. New York: Springer; 2005. p. 131-72.
16. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Martínez-Valls J, Carmena R. Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome in a southern European population. *Eur J Intern Med.* 2003;14:101-6.
17. Millán J, Hernández-Mijares A, Ascaso JF, Blasco M, Brea A, Díaz A, et al. La auténtica dimensión del colesterol-no-HDL: colesterol aterogénico. *Clin Investig Arterioscler.* 2016;28:265-70.
18. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. Association of LDL cholesterol non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins. A meta-analysis. *JAMA.* 2012;307:1302-9.
19. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012;380:581-90.
20. Robinson JG, Wang S, Jacobson TA. Meta-analysis of comparison of effectiveness of lowering apolipoprotein B versus low-density lipoprotein cholesterol and nonhigh-density lipoprotein cholesterol for cardiovascular risk reduction in randomized trials. *Am J Cardiol.* 2012;110:1468-76.
21. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al., for European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: Evidence and guidance for management. *Eur Heart J.* 2011;32:1345-61.
22. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Brinton EA, Toth PP, McEvoy JW, et al. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. *JACC.* 2013;62:732-9.
23. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *JACC.* 2009;53:316-22.
24. Ascaso JF, Carmena R. Importancia de la dislipidemia en la enfermedad cardiovascular: un punto de vista. *Clin Investig Arterioscler.* 2015;27:301-8.