



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRAN**

TESIS

**EVALUACIÓN DE LA CORRELACIÓN Y CONCORDANCIA DE
LAS METAS DE TRATAMIENTO DEL PERFIL DE LÍPIDOS
BASADOS EN EL COLESTEROL LDL(FÓRMULA DE
FRIEDEWALD Y UNA NUEVA FÓRMULA), APOLIPOPROTEINA
B Y COLESTEROL NO-HDL EN HIPERLIPIDEMIA FAMILIAR
COMBINADA**

Para obtener el título de Especialista en

**ENDOCRINOLOGÍA
P R E S E N T A**

Dra. Enedina Teresa Cuatecontzi Xochitiotzi

Comité tutorial:

Dr. Carlos Aguilar Salinas

Dra. Roopa Mehta

México , D.F. a 31 de Julio del 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
DR. SALVADOR ZUBIRÁN
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
MÉDICA

Dr. Sergio Ponce de León

Director de Enseñanza del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador
Zubirán (INCMNSZ)

Dr. Carlos A. Aguilar Salinas

Médico Titular del Departamento de Endocrinología y Metabolismo Instituto Nacional de
Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)
Asesor de Tesis.

Dra. Rocca P. Mehta

Médico Titular del Departamento de Endocrinología y Metabolismo Instituto Nacional de
Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)
Co-asesor de Tesis.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	4
JUSTIFICACIÓN	9
HIPÓTESIS	9
OBJETIVOS	10
OBJETIVO GENERAL	10
• OBJETIVOS ADICIONALES	11
SUJETOS Y METODOS	11
• Criterios de inclusión	11
• Criterios de exclusión	11
• Criterios de eliminación	11
• Procedimientos	12
• Mediciones	13
• Calculo de tamaño de muestra	13
• Variables	13
• Cálculos	13
ESTRATEGIA DE ANALISIS ESTADÍSTICO	15
RESULTADOS	16
DISCUSION	24
CONCLUSIONES	27
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

INTRODUCCIÓN

El colesterol LDL (C-LDL) es la principal meta de terapia en el manejo de la dislipidemia¹⁻⁴. Las estatinas están utilizadas para reducir el C-LDL y así el riesgo cardiovascular. Sin embargo, muchas personas que reciben tratamiento con estatinas y que alcanzan las metas de C-LDL, desarrollan la enfermedad aterosclerótica⁵. Esto se llama el riesgo residual. Por ese motivo, algunos autores sugieren que el enfoque únicamente sobre C-LDL no es recomendable en el manejo óptimo de la dislipidemia.

Una explicación de la discrepancia mencionada arriba, es el desajuste en algunos pacientes entre la concentración de C-LDL y el número de partículas aterogénicas; esto se expresa como el número de partículas de LDL o el número de lipoproteínas que contienen apolipoproteína B⁵. Las partículas de LDL son heterogéneas con respecto a la cantidad de colesterol que llevan. Una persona puede tener grandes LDLs, ricas en colesterol, mientras una segunda persona puede tener pequeñas LDLs, que contienen poco colesterol. A la misma concentración de C-LDL, la segunda persona va a tener un mayor número de partículas aterogénicas (LDLs), y como consecuencia mayor riesgo cardiovascular⁶.

Recordamos que normalmente, el nivel de LDL está calculado utilizando la fórmula Friedewald. Esta ecuación está basada en un análisis de 448 pacientes de 1972 y estima C-LDL como (colesterol total)-(C- HDL)-(triglicéridos/5) en mg/dL⁷. Este cálculo no es confiable en personas con triglicéridos mayores de 400mg/dl. Aplicando un factor de 5 para cada paciente individual es problemático dado la varianza en la relación TG: C-VLDL. Incluso Friedelwald y colaboradores notaron que la simple división de valores de triglicéridos entre 5 no da un estimado de colesterol VLDL exacto. Los investigadores del estudio Lipid Research Clinics Prevalence reportó que la variación en la relación promedio TG:C-VLDL es entre 5.2 a 8.9⁸. Recientemente, varios paneles de expertos han propuesto el uso de otros parámetros para mejorar la valoración de riesgo CV y la intensidad de terapia.

Los dos parámetros incluidos como metas de tratamiento adicionales son apolipoproteína B (apo B) y colesterol no-HDL; sin embargo no pueden ser considerados como equivalentes.

El valor de apo B representa el número total de partículas aterogénicas circulantes⁹. Cada partícula de VLDL, LDL, IDL y lipoproteína(a) contiene una molécula de ApoB100 y cada quilomicrón o remanente de quilomicrón contiene una molécula de ApoB48. Recientemente, un grupo comparó la asociación entre la medición directa de partículas aterogénicas mediante apo B y la medición indirecta con resonancia magnética nuclear. Encontraron que ambos parámetros son equivalentes, y recomendaron el uso de apo B¹⁰. La medición de este parámetro no necesita ayuno y es estandarizado, sin embargo representa un costo adicional al paciente. El colesterol No-HDL es calculado restando el colesterol HDL del colesterol total; representa la concentración de colesterol de todas las lipoproteínas aterogénicas. Es considerado una buena meta terapéutica porque su valor no cambia independientemente del intercambio de lípidos entre C-VLDL y LDL. Resumiendo, el colesterol no-HDL representa el contenido de colesterol de los lipoproteínas aterogénicas (VLDL, IDL y LDL), mientras la apo B mide el número total de partículas aterogénicas.

En la patogénesis de aterosclerosis, las lipoproteínas que contienen apo B juegan un papel importante. Se entran el espacio sub-endotelial en donde se sufren oxidación con la producción de ligados para los macrófagos. El proceso termina en la acumulación de colesterol adentro del macrófago, la formación de células espumosas y la placa aterosclerótica¹¹.

Múltiples estudios epidemiológicos muestran la superioridad de apolipoproteína B y colesterol no-HDL para la predicción de riesgo cardiovascular comparado con C-LDL. El estudio AMORIS mostro que apo B era un mejor pronosticador del riesgo que C-LDL¹². El estudio INTERHEART encontró que apolipoproteína B tuvo la razón de momios más alto que cualquier otro parámetro para riesgo coronario y era superior que colesterol no-HDL en todos los grupos étnicos¹³. En el Womens Heart

Study, eventos cardiovasculares fueron igualmente relacionados con apo B y colesterol no-HDL; ambos mostraron un desempeño mejor que los otros parámetros de lípidos ¹⁴. El Emerging Risk Factor Collaboration ha publicado 2 análisis ^{15,16} sobre esta tema. En el primero no hubo diferencias significativas para predecir riesgo cardiovascular entre C-LDL, colesterol no-HDL y apo B ¹⁵. En la segunda, los investigadores concluyeron que la predicción de riesgo mejoro con la adición de apo B, A-I, lipoproteína (a) o fosfolipasa A2 relacionado a lipoproteína a los parámetros tradicionales (colesterol total y colesterol HDL) ¹⁵. Finalmente, Sniderman et al realizaron un meta-análisis para investigar si la apolipoproteina B o el colesterol no-HDL aumentaba el poder predictivo de colesterol LDL. Reportaron que durante un periodo de 10 años, una estrategia para controlar el colesterol no-HDL puede prevenir 300,000 más eventos cardiovasculares que una estrategia enfocada en C-LDL; y una estrategia para controlar el apo B puede prevenir 500,000 más eventos cardiovasculares que una estrategia enfocando en C-LDL ¹⁷.

Además, existen análisis que consideran la utilidad de estos tres parámetros para predecir desenlaces cardiovasculares en personas en tratamiento con estatinas. El estudio AFCAPS/ TexCaPS (prevención primaria) encontró que los niveles de apoB y apo B: A-I en personas con tratamiento (lovastatina), fueron predictores del riesgo subsecuente y no el nivel de C-LDL ^{5, 9, 18}. Un análisis post-hoc de los estudios TNT e IDEAL (prevención secundaria), revisó la asociación de C-LDL, colesterol no-HDL y apolipoproteina B con la ocurrencia de eventos cardiovasculares mientras que los participantes recibieron tratamiento ^{5, 18}. Se concluyeron que en la presencia de estatinas, solo el colesterol no-HDL y el apolipoproteina B fueron asociados, mientras se perdió la asociación positiva con C-LDL. Se surgieron que estos parámetros son mejores predictores de la enfermedad cardiovascular, incluso en personas con niveles normales de triglicéridos ⁹.

La valoración de apo B y colesterol no-HDL puede ser más relevante en personas con una dislipidemia caracterizada por lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDLs y IDLs), bajos niveles de colesterol-HDL y altos de

partículas de LDL pequeñas y densas. En estos casos, el número total de partículas de C-LDL pueden ser más altos que el nivel de C-LDL calculado. Alcanzando la meta de solo C-LDL puede ser insuficiente. Padecimientos con estas características incluyen diabetes tipo 2, síndrome metabólico y algunos dislipidemias primarias (hiperlipidemia familiar combinada, hipoalfalipoproteinemia familiar y disbetalipoproteinemia familiar).

La hiperlipidemia familiar combinada (HLFC) es la dislipidemia primaria más frecuente en México. Es caracterizada por hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia, bajos niveles de colesterol-HDL, y partículas de C-LDL pequeñas y densas. Está asociado con un conjunto de anormalidades metabólicas como la obesidad, resistencia a la insulina, diabetes y el síndrome metabólico. La HLFC está asociada con 14% de la enfermedad coronaria prematura^{19,20}. El diagnóstico de esta enfermedad sigue siendo controversial. Un consenso propuso que el diagnóstico se establece en presencia de una concentración de triglicéridos mayor de 130 mg/dL y valores altos de apo B (>120 mg/dL)²¹. Sin embargo los criterios diagnósticos originales (la demostración de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y de una hiperlipidemia mixta en tres miembros distintos de una familia) y un nivel de apolipoproteína B > percentil 90 poblacional (>108mg/dl en hombres y >99mg/dl en mujeres) parece ser más relacionado con la aterogenicidad de la enfermedad¹⁹.

Como mencionamos anteriormente, el colesterol no-HDL y apolipoproteína B no son equivalentes. Cuando el contenido de colesterol en las partículas de C-LDL es normal, ambos parámetros son concordantes. Esto significa que son iguales para informar del riesgo cardiovascular. Sin embargo, cuando el contenido de colesterol en las partículas de C-LDL son mayores o menores del normal, los dos parámetros son discordantes y predicen riesgos diferentes.

Otvos et al. encontraron que cuando existe discordancia entre el número de partículas de LDL (apolipoproteína B) y la concentración de colesterol-LDL, solo el número de partículas esta significativamente asociado

con eventos cardiovasculares incidentes y el grosor de la íntima-media carotídeo ⁶. Concluyeron que cuando existe este tipo de discordancia, el riesgo atribuible a LDL está mejor indicado por el nivel apo B (el número de partículas). Pacientes con LDLs pobres en colesterol, pueden tener “riesgo residual”; a pesar que alcanzan las metas de C-LDL, continúan con niveles altos de partículas de LDL.

Los investigadores del estudio INTERHEART analizaron la asociación de apolipoproteína B y colesterol no-HDL con el riesgo cardiovascular, en particular cuando los dos parámetros son discordantes ²². Demostraron que cuando el nivel de apolipoproteína B es más alto que el colesterol no-HDL (cuando hay partículas de apolipoproteína B pobres en colesterol), el riesgo cardiovascular está aumentado. En contraste, cuando el colesterol-no-HDL está mayor que el nivel de apo B (cuando hay partículas de apo B ricas en colesterol), el riesgo está más bajo que el grupo que muestran concordancia entre los dos parámetros.

Recientemente, Masana et al. calcularon cuántos pacientes ya en la meta C-LDL, tienen indicación para tratamiento adicional para controlar el colesterol no-HDL fuera de meta (discordancia entre los 2 parámetros) ²³. Reportaron que 90% de los pacientes con triglicéridos >400mg/dl, mostraron el C-LDL a la meta, pero con el colesterol no-HDL >130mg/dl. Además, 2 de 5 pacientes con triglicéridos un poco arriba de 150mg/dl y C-LDL normal, tenían niveles de colesterol no-HDL elevados.

Recientemente, Martin y colaboradores presentaron un nuevo método para estimar el C-LDL utilizando un factor ajustable para la tasa TG: VLDL-C que puede proporcionar una clasificación del riesgo cardiovascular más preciso que la ecuación de Friedewald²⁴. Usaron una base con alrededor de 1.3 millones de perfiles de lípidos y con ello desarrollaron una tabla que establecía una relación más precisa y variada de TG: VLDL. Esta tasa variaba de 3.5 a 12. Ellos demostraron que era posible estimar con mayor exactitud los niveles de C-LDL incluso con triglicéridos a altos niveles. Sin

embargo este método no ha sido validado externamente, ni en una cohorte con alto riesgo cardiovascular como los pacientes con HLFC.

El objetivo de este estudio es valorar la correlación y concordancia de C-LDL-f, personas con hiperlipidemia familiar combinada (HLFC) que están en la meta de C-LDL (<100mg/dl). Además, se pretende valorar la correlación y concordancia de un nuevo método para la estimación de C-LDL-n (que utiliza un factor ajustable para la relación TG: C-VLDL), colesterol no-HDL y apolipoproteína B en este mismo cohorte

JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

La información generada en el estudio nos puede ayudar valorar la utilidad de estos parámetros en el seguimiento de pacientes con HLFC, como metas adicionales del tratamiento. Este estudio es el primero en México que valorar si los tres parámetros son equivalentes en personas con HLFC.

HIPOTESIS:

Hipótesis nula:

- En los pacientes con HLFC existe concordancia entre el nivel de colesterol no-HDL (<130 mg/dl) y el C-LDL-f (< 100 mg/dl o <70mg/dl) debido a las anormalidades de la composición de las LDL características de la HLFC.
- En los pacientes con HLFC existe concordancia entre el nivel de la apolipoproteína B (<90 mg/dl) y el C-LDL-f (< 100 mg/dl o <70mg/dl) debido a las anormalidades de la composición de las LDL características de la HLFC.
- En los pacientes con HLFC existe concordancia entre el nivel de colesterol no-HDL (<130 mg/dl) y el C-LDL-n (< 70 mg/dl) debido a las anormalidades de la composición de las LDL características de la HLFC.
- En los pacientes con HLFC existe concordancia entre el nivel de la apolipoproteína B (<90 mg/dl) y el C-LDL-n (< 70 mg/dl) debido a

las anomalías de la composición de las LDL características de la HLFC.

Hipótesis alterna:

- En los pacientes con HLFC **no** existe concordancia entre el nivel de colesterol no-HDL (<130 mg/dl) y el C-LDL-f (< 100 mg/dl o <70mg/dl) debido a las anomalías de la composición de las LDL características de la HLFC.
- En los pacientes con HLFC **no** existe concordancia entre el nivel de la apolipoproteína B (<90 mg/dl) y el C-LDL(< 100 mg/dl o <70mg/dl) debido a las anomalías de la composición de las LDL características de la HLFC.
- En los pacientes con HLFC **no** existe concordancia entre el nivel de colesterol no-HDL (<130 mg/dl) y el C-LDL-n (< 70 mg/dl) debido a las anomalías de la composición de las LDL características de la HLFC.
- En los pacientes con HLFC **no** existe concordancia entre el nivel de la apolipoproteína B (<90 mg/dl) y el C-LDL-n (< 70 mg/dl) debido a las anomalías de la composición de las LDL características de la HLFC

OBJETIVO GENERAL:

Objetivo general:

Analizar la concordancia entre los niveles de C-LDL y los parámetros colesterol no-HDL y apolipoproteína B en personas con HLFC que están en la meta de C-LDL (<100mg/dl) por tertiles de triglicéridos

Objetivos adicionales:

Evaluar la correlación entre los niveles de C-LDL-f y C-LDL-n y los parámetros colesterol no-HDL y apolipoproteína B en personas con HLFC que están en la meta de C-LDL (<100mg/dl o <70mg/dl)

SUJETOS Y METODOS

Es un estudio transversal realizado en población mexicana con diagnóstico previo de HLFC de la clínica de dislipidemias del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran.

Criterios de Inclusión

1. Hombres y mujeres de mayores de 18 años de edad
2. Personas con diagnóstico establecido de HLFC definido por los siguientes criterios:
 - La demostración de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y de una hiperlipidemia mixta en tres miembros distintos de una familia y un nivel de apolipoproteína B > percentil 90 poblacional (>108mg/dl en hombres y >99mg/dl en mujeres)

Criterios de Exclusión:

1. Otros tipos de dislipidemias como: hipertrigliceridemia primaria, disbetalipoproteinemia, hipercolesterolemia familiar o hipercolesterolemia poligenica. Mujeres embarazadas
2. Pacientes con enfermedad grave u hospitalización en 6 meses previos
3. Cáncer o evidencia de enfermedad mortal a corto plazo
4. Evidencia de enfermedad mortal a corto plazo.

Criterios de Eliminación:

Retiro voluntario del paciente

Procedimientos

Una vez obtenida la firma del consentimiento informado, se realizara una historia médica (antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, dislipidemia, diabetes mellitus etc.) Se revisará el expediente del paciente, para confirmar el diagnóstico de HLFC. También se registraría las mediciones antropométricas como el peso, talla y la presión arterial. Se registraría el perfil de lípidos y el médico especialista se realizaría ajustes al tratamiento para que en la próxima cita (a los 3 meses) el paciente alcance las metas de tratamiento de C-LDL (≤ 100 mg/dl). Se registraría los fármacos que está tomando el paciente y los ajuste su tratamiento indicados por su médico. Se solicitaría un perfil de lípidos incluyendo la medición de apolipoproteína B para la próxima cita. Cuando regresa el paciente nuevamente para su siguiente cita, se notaría los resultados del perfil de lípidos. Se analizara la concordancia existente entre los siguientes objetivos terapéuticos:

Colesterol LDL < 100 mg/dl

Colesterol no HDL < 130 mg/dl

Apolipoproteína B < 90 mg/dl.

Estos puntos de corte son los recomendados por las guías europeas para sujetos con alto riesgo cardiovascular causado por una hiperlipidemia primaria.

En caso de obtenerse un valor de kappa < 0.8 entre el colesterol LDL y el resto de las variables se identificará el punto de corte equivalente al colesterol LDL < 100 mg/dl por medio de una curva ROC.

Mediciones:

Los parámetros de lípidos se miden en el laboratorio central del Instituto. En la determinación del colesterol y los triglicéridos se emplearán métodos enzimáticos comerciales (Beckman Coulter). El colesterol HDL será medido por método directo (Beckman Coulter) (CV 2.5%). La determinación de LDL será estimada por la fórmula de Friedwald. La concentración de la apolipoproteína B será medido por el método turbidimétrico .

Cálculo del tamaño de muestra

Asumiendo que el 50% de los casos con HLFC tendrán un colesterol LDL < 100 mg/dl, un error alfa de 0.05 y un error beta de 0.1 se requiere el número de pacientes que se muestra a continuación para encontrar que existe ausencia en la concordancia entre 8 y 15% de los casos

Porcentaje de casos en que no existe concordancia	Tamaño de muestra
8%	664
10%	421
15%	181

En base a lo anterior se incluirán 421 casos. Consideramos que si el porcentaje de casos en que no existe concordancia es menor al 10%, tal diferencia carece de relevancia clínica

Variables

Dependientes: C-LDL, Colesterol no-HDL, ApoB

Independientes: HLFC

Variables confusoras:

Diabetes mellitus, hipolipemiantes, edad, índice de masa corporal

Cálculos:

Se estimara el colesterol LDL de acuerdo a la fórmula de Friedewald (C-LDL-f). Para el cálculo de C-LDL con la nueva fórmula se determinara primero el nivel de triglicéridos y C-No HDL de cada paciente para poder obtener el factor de corrección de acuerdo a la tabla de la figura 1. Con el factor de corrección se utilizó la fórmula para realizar el nuevo cálculo de C-LDL-n.

Formula de Friedewald:

$$LDL_f = CT - (C-HDL + TG/5) \text{ en mg/dl}$$

Nuevo método para cálculo de LDL²⁴:

$$LDL-n = (C - \text{no HDL}) - \text{triglicéridos} / \text{factor ajustable mg/dl}$$

Nivel de triglicéridos mg/dl ¹	Non-HDL-C, mg/dL					
	<100	100-129	130-159	160-189	190-219	≥220
7-49	3.5	3.4	3.3	3.3	3.2	3.1
50-56	4.0	3.9	3.7	3.6	3.6	3.4
57-61	4.3	4.1	4.0	3.9	3.8	3.6
62-66	4.5	4.3	4.1	4.0	3.9	3.9
67-71	4.7	4.4	4.3	4.2	4.1	3.9
72-75	4.8	4.6	4.4	4.2	4.2	4.1
76-79	4.9	4.6	4.5	4.3	4.3	4.2
80-83	5.0	4.8	4.6	4.4	4.3	4.2
84-87	5.1	4.8	4.6	4.5	4.4	4.3
88-92	5.2	4.9	4.7	4.6	4.4	4.3
93-96	5.3	5.0	4.8	4.7	4.5	4.4
97-100	5.4	5.1	4.8	4.7	4.5	4.3
101-105	5.5	5.2	5.0	4.7	4.6	4.5
106-110	5.6	5.3	5.0	4.8	4.6	4.5
111-115	5.7	5.4	5.1	4.9	4.7	4.5
116-120	5.8	5.5	5.2	5.0	4.8	4.6
121-126	6.0	5.5	5.3	5.0	4.8	4.6
127-132	6.1	5.7	5.3	5.1	4.9	4.7
133-138	6.2	5.8	5.4	5.2	5.0	4.7
139-146	6.3	5.9	5.6	5.3	5.0	4.8
147-154	6.5	6.0	5.7	5.4	5.1	4.8
155-163	6.7	6.2	5.8	5.4	5.2	4.9
164-173	6.8	6.3	5.9	5.5	5.3	5.0
174-185	7.0	6.5	6.0	5.7	5.4	5.1
186-201	7.3	6.7	6.2	5.8	5.5	5.2
202-220	7.6	6.9	6.4	6.0	5.6	5.3
221-247	8.0	7.2	6.6	6.2	5.9	5.4
248-292	8.5	7.6	7.0	6.5	6.1	5.6
293-399	9.5	8.3	7.5	7.0	6.5	5.9
400-13975	11.9	10.0	8.8	8.1	7.5	6.7

Figura 1. Medianas de TG:VLDL-C según los estratos de no HDL-C y TG.

Extraído de Referencia 24.

Estrategia de análisis estadístico:

Se realizará estadística descriptiva. Se presentara los datos en medias con DE o medianas y rangos. Se realizara la transformación logarítmica en las variables que presenten una distribución anormal. Los porcentajes y medios serán comprados entre grupos utilizando la prueba chi cuadrada y la prueba t de Student. Se realizara correlaciones de Spearman para valorar del grado de asociación lineal entre C-LDL-f, LDL-n y apoB y colesterol no-HDL respectivamente. Las diferencias entre terciles de triglicéridos serán analizadas con análisis de varianza de una vía. La concordancia entre C-LDL-f, C-LDL-n, colesterol no-HDL y apoB serán valorados por el valor de kappa. En caso de obtenerse un valor de kappa >0.8 entre el colesterol LDL y el resto de las variables se identificará el punto de corte equivalente al colesterol LDL < 100 mg/dl por medio de una curva ROC.

Se considerará una p significativa <0.05. El poder estadístico del estudio es >80% para detectar una diferencia de 15% o más en las variables principales de desenlace (paquete SPSS 15.0 IL).

RESULTADOS

Se incluyó un total de 313 sujetos en el estudio. Las características basales se muestran en la tabla 1. Hubo diferencias significativas por género. Los hombres mostraron un IMC (27.18 kg/m^2 (4.9) significativamente mayor que las mujeres (28.4 kg/m^2 (4.8) ($p= 0.25$). Con respecto a los parámetros metabólicos, los niveles de triglicéridos (241 mg/dL, (IIC 152-369) vs 343 mg/dL, (IIC 199-530), $p=0.00$), colesterol total (182 mg/dL, (IIC 160-200) vs 191 mg/dL, (IIC 165.2-225), $p=0.005$), colesterol no HDL (138 mg/dL, (IIC 113-159) vs 154.5 mg/dL, (IIC 122-189.7), $p=0.00$), y apo B (103 mg/dL, (IIC 88.3-115) vs 110 mg/dL, (IIC 92.7-125), $p=0.00$) fueron significativamente mayor en hombres comparados con mujeres. Solo el colesterol HDL (41 mg/dL, (IIC 36-48) vs 36 mg/dL, (IIC 31-41), $p=0.00$) fue significativamente mayor en mujeres.

Tabla 1. Variables cuantitativas categorizadas por género				
Variable	Total (n=313)	Mujeres (n= 169)	Hombres (n=144)	Valor P
Edad	48.6(14.72)	49.7(16.23)	47.2(12.66)	0.14
Peso	77.06(64.21)	67.2(11.47)	88.5(92.7)	0.003
IMC	27.75(4.88)	27.18(4.8)	28.4(4.9)	0.025
Cintura	93(87-101.1)	91(76-97)	97.1(91.3-105)	0.00
TAS	120(110-128)	120(110-130)	120(110-125)	0.2
TAD	80(70-80)	80(70-80)	80(70-83.5)	0.06
TG	273(173-241)	241(152-369)	343(199-530)	0.00
CT	185(162.5-211)	182(160-200)	191(165.2-225)	0.005
HDL	38(33-46)	41(36-48)	36(31-41)	0.00
LDLf	86.2(67.7-95.6)	86.6(69.6-95.6)	85.5(64.4-95.7)	0.82
LDLn	100.4 (86.1-112.5)	98(85.9-109.2)	104.1(88.2-116.5)	0.01
No HDL	143(117-172.5)	138(113-159)	154.5(122-189.7)	0.00
Apo B	106(90.1-118.5)	103(88.3-115)	110(92.7-125)	0.00
Glucosa	96(87-108)	95(87-161)	98(87-109)	0.27
Insulina	12.35(8.-17.9)	13.4(9.37-20.77)	11.4(8.3-16.6)	0.05

En la tabla 2 se observa como como a pesar de que con LDLf con mediana 85.6 (ICC 67.95-95.4) tanto C no HDL como apo B son mayores a lo equivalente esperado. Se observa como las cifras son mayores con LDLn

Tabla 2. Población total	
Variable	Mediana
LDLf	86.2 (67.7-95.6)
LDLn	100.4 (86.1-112.5)
No HDL	143 (117-172.5)
Apo B	106 (90.1-118.5)

Correlaciones

Se realizó correlación de Spearman utilizando los resultados de la población total (313 pacientes con HLFC). Se revisó la correlación entre LDL-f y LDL-n con apo B y C-no HDL. (tabla 3).

Los resultados muestran que el LDL-n muestra una correlación moderada con ambos C-no-HDL y Apo B. El LDL-f mostro una correlación muy baja con ambos parámetros.

Tabla 3. Población total				
Correlación de Spearman	LDL-n	P	LDL-f	P
LDL con No-HDL	0.63	0.000	0.065	0.025
LDL con ApoB	0.64	0.000	0.19	0.001

Después se dividió la población por terciles de triglicéridos y se calculó de nuevo las mismas correlaciones (tabla 4). Se puede ver que solo en los terciles 1 y 2 existe una buena correlación entre los parámetros apo B y C-no HDL y ambos parámetros de LDL. Además, los valores del nuevo cálculo de LDL-n mostro correlaciones más fuertes que el LDL-f. Finalmente, las correlaciones fueron más fuertes con c-no-HDL comparados con apoB.

Tabla 4. Población en terciles de triglicéridos					
Tercil	Correlación de Spearman	LDL-n		LDL-f	
		r	p	r	p
Tercil 1, n=105 (Tg <211mg/dl)	LDL con No-HDL	0.97	0.000	0.85	0.000
	LDL con ApoB	0.60	0.000	0.50	0.000
Tercil 2, n=104 (Tg 212 - 377mg/dl)	LDL con No-HDL	0.95	0.000	0.75	0.000
	LDL con ApoB	0.67	0.000	0.61	0.000
Tercil 3, n= 104 (Tg >378mg/dl)	LDL con No-HDL	0.05	0.626	-0.26	0.036
	LDL con ApoB	0.46	0.000	0.31	0.001

También se valoraron las correlaciones en la población con triglicéridos <400mg/dl (tabla 5) y en la población que utilizaron estatina (tabla 6).

En la población con triglicéridos <400 mg/dl hubo una buena correlación entre el LDLn y el C-no-HDL ($r=0.93$, $p=0.000$) y Apo B ($r=0.72$, $p=0.000$).

La correlación era mejor que con LDL-f.

Tabla 5. Pacientes con Triglicéridos <400 mg/dL (n=226)				
Correlación de Spearman	LDL-n	P	LDL-f	P
LDL con No-HDL	0.93	0.000	0.61	0.000
LDL con ApoB	0.72	0.000	0.49	0.000

En la población de pacientes en tratamiento con estatinas hubo una buena correlación entre el LDLn y el C-no-HDL ($r=0.81$, $p=0.000$) y Apo B ($r=0.59$, $p=0.000$). En ambas fue mejor que con LDL-f. Además se puede observar que las cifras de correlación están reducidas comparados con los de tabla 4.

Tabla 6. Pacientes en tratamiento con Estatinas (n=125)				
Correlación de Spearman	LDL-n	P	LDL-f	P
LDL con No-HDL	0.81	0.000	0.363	0.000
LDL con ApoB	0.59	0.000	0.261	0.000

Después se dividió la población de acuerdo a los siguientes fenotipos y se calculó de nuevo las mismas correlaciones (tabla 7).

Por cada fenotipo, se puede ver que el LDL-n mostró una correlación más fuerte con ambos apo B y C-no-HDL que el LDL-f. En particular, en el fenotipo de hiperlipidemia mixta, el LDL-f no muestra correlación con c-no-HDL y una correlación muy baja con apo B. Solo en el fenotipo hipercolesterolemia, existe una correlación parecida ente LDL-f y LDL-n y los otros parámetros.

Tabla 7. Población de acuerdo al fenotipo					
Fenotipos	Correlación de Spearman	LDL-n		LDL-f	
		r	p	r	p
Hipertrigliceridemia (n=94)	LDL con No-HDL	0.85	0.000	0.48	0.000
	LDL con ApoB	0.63	0.000	0.422	0.000
Hipercolesterolemia (n=33)	LDL con No-HDL	0.954	0.000	0.85	0.000
	LDL con ApoB	0.34	0.000	0.303	0.000
Mixto (n=186)	LDL con No-HDL	0.44	0.000	-0.122	0.096
	LDL con ApoB	0.604	0.000	0.159	0.030

Concordancia utilizando C-LDL-n

Se valoró la concordancia entre el nuevo valor de C-LDL (calculado utilizando un factor ajustable) y apo B y C-no HDL (tabla 8).

Se encontró una concordancia moderada entre el C-no HDL y LDL-n (k= 0.63, IC 0.545-0.714, p=0.000); y una concordancia más baja entre el apo B y el C-LDL-n (k= 0.39, IC 0.3-0.48, p=0.000)

Tabla8. Análisis de concordancia (n=313)		
LDL-f<100 mg/dL (n=313)	LDL-n	
	K	P
C-no HDL(<130)	0.63(0.545- 0.714)	0.000
ApoB(<90)	0.39(0.30- 0.48)	0.000

Se realizó en el mismo análisis pero dividiendo a la población en terciles de triglicéridos y se calcularon de nuevo las mismas concordancias (tabla 9). Se puede ver que solo en los terciles 1 y 2 existe una buena concordancia entre los parámetros apo B y C-no HDL y el LDL-n. Además, otra vez hubo mayor concordancia entre LDL-n y C-no-HDL que con apo B en cada tercil de triglicéridos.

Tabla 9. Población en terciles de triglicéridos			
Tercil	Concordancia LDL<100	LDL-n	
		K	P
Tercil 1, n=105 (Tg <211mg/dl)	No-HDL(<130l)	0.63(0.43-0.83)	0.000
	ApoB (<90)	0.28 (0.13-0.43)	0.001
Tercil 2, n=104 (Tg 212 - 277mg/dl)	No-HDL(<130)	0.69 (0.53-0.84)	0.000
	ApoB (<90)	0.46(0.28-0.64)	0.000
Tercil 3, n= 104 (Tg >378mg/dl)	No-HDL(<130)	0.071(-0.02-0.17)	0.050
	ApoB (<90)	0.017(-0.061-0.095)	0.644

En la población con triglicéridos <400 mg/dl se encontró una buena concordancia entre el C-no HDL y LDLn (k= 0.69, IC 0.53-0.84, p=0.000); y una concordancia moderada entre apo B y el C-LDL-n (k= 0.46, IC 0.28-0.64, p=0.000)

Tabla 10. Análisis de concordancia en pacientes con triglicéridos<400 mg/dL		
LDL<100 mg/dL	LDL-n	
(n=226)	K	P
C-no HDL(<130)	0.69 (0.53-0.84)	0.000
ApoB(<90)	0.46(0.28-0.64)	0.000

En la población de pacientes en tratamiento con estatinas se encontró una buena concordancia entre el C-no HDL y LDLn (k= 0.69, IC 0.56-0.82, p=0.000); y una concordancia moderada entre apo B y el C-LDL-n (k= 0.36, IC 0.22-0.48, p=0.000).

Tabla 11. Análisis de concordancia en pacientes en tratamiento con estatinas		
LDL<100 mg/dL	LDL-n	
(n=125)	K	P
con C-no HDL(<130)	0.69 (0.56-0.82)	0.000
con ApoB(<90)	0.35(0.22-0.48)	0.000

Se dividió la población de acuerdo a los siguientes fenotipos y se evaluaron las mismas concordancias (tabla 12). En el fenotipo de hipertrigliceridemia se encontró una buena concordancia entre el C-no HDL y LDL-n (k= 0.67, IC 0.52-0.82, p=0.000); y una concordancia moderada entre apo B y el C-LDL-n (k= 0.4, IC 0.23-0.57, p=0.000). La concordancia, entre el nuevo cálculo de LDL y C-no-HDL fue mayor que el de apo B por cada fenotipo.

Tabla 12. Analisis de concordancia por fenotipo			
Fenotipos	Concordancia LDL<100	LDL-n	
		K	P
Hipertrigliceridemia	No-HDL(<130l)	0.67 (0.52-0.82)	0.000
	ApoB (<90)	0.4 (0.23-0.57)	0.000
hipercolesterolemia	No-HDL(<130l)	0.48 (-0.127-1.087)	0.000
	ApoB (<90)	0.12 (-0.134-0.37)	0.000
Mixto	No-HDL(<130l)	0.54 (0.422-0.66)	0.000
	ApoB (<90)	0.35 (0.23-0.47)	0.000

Análisis Concordancia
Comparando las kappas entre LDL-n <70mg/dl o LDL-f <70mg/dl, y C- no-HDL y ApoB:

Se realizó análisis de concordancia utilizando los resultados de los pacientes con LDL <70 mg/dL.

La concordancia entre el LDLn <70 y LDLf <70 es moderada (k= 0.43, IC IC 0.345-0.514, p=0.000). Se revisó la concordancia entre LDL-n y LDL-f con C -no HDL y apo B (tabla 13). Las cifras de kappa fueron bajas para ambos LDL-f y LDL-n, reflejando que estas poblaciones tienen cifras de triglicéridos altos (media 650.1mg/dl (LDL-f) y 615.8 mg/dl (LDL-n)). Además, la concordancia fue mayor ente ambos parámetros de LDL (Friedewald y la nueva) y apoB que con C-noHDL.

Tabla 13. Análisis de concordancia en pacientes con LDL<70 mg/dL				
	LDL-n (n=31)		LDL-f(n=89)	
	K	P	K	P
C-no HDL (<130)	0.175 (0.084-0.265)	0.000	0.081 (-0.028-0.190)	0.146
con ApoB (<90)	0.202 (0.084-0.319)	0.000	0.149 (0.033-0.264)	0.008

Después se dividió la población por terciles de triglicéridos y se calculó de nuevo las mismas concordancias (tabla 13). En el tercil 1, la concordancia entre LDL-n y LDL-f fueron más altas con apo B que C-no HDL. Sin embargo, las cifras de kappa son bajas. En el tercil 2, los valores de kappa fueron más altas entre LDL-f y ambos apo B y C-no-HDL que entre LDL-n y dichos parámetros. En este tercil, la concordancia fue mejor con C-no-HDL que con apo B. Finalmente en el tercil 3, existe muy poca concordancia entre LDL-f y C-no-HDL y apo B. Mientras con LDL-n, no existe concordancia con apo B y una concordancia baja con C-no-HDL.

Tabla 13. Población en terciles de triglicéridos							
Tercil	Concordancia LDL<70	LDL-n (n=31)		Tercila	Concordancia de LDL-f (n=89)		
		K	P		LDL<70	K	P
Tercil 1, n=14 (Tg <211mg/dl)	No-HDL(<130)	0.046 (0.012-0.079)	0.115	1, n=19	No-HDL(<130)	0.066 (0.022-0.109)	0.059
	ApoB (<90)	0.172 (0.05-0.29)	0.007		ApoB (<90)	0.224 (0.086-0.361)	0.002
Tercil 2, n=6 (Tg 211 - 377mg/dl)	No-HDL(<130)	0.39 (0.164-0.615)	0.000	2, n=19	No-HDL(<130)	0.814 (0.67-0.957)	0.000
	ApoB (<90)	0.325 (0.093-0.556)	0.000		ApoB (<90)	0.653 (0.464-0.841)	0.000
Tercil 3, n= 11 (Tg >378mg/dl)	No-HDL(<130)	0.284 (-0.027-0.595)	0.000	3, n=51	No-HDL(<130)	0.04 (-0.014-0.094)	0.145
	ApoB (<90)	-0.034 (-0.075-0.007)	0.623		ApoB (<90)	0.001 (-0.051-0.053)	0.978

En la población con triglicéridos <400mg/dl, se evaluó la concordancia entre el LDL-n y LDL-f<70mg/dl con apo B y C-no-HDL. Hubo una concordancia baja entre el LDL-f con C- no HDL (k= 0.287, IC0.189- 0.385, p=0.000) y de LDL-f con apo B (0.345, IC 0.217-0.472, p=0.000). Sin embargo las cifras de kappa de LDL-f fueron más altas que los de LDL-n, con ambas situaciones.

Tabla 15. Análisis de concordancia en pacientes con triglicéridos<400 mg/dL				
LDLf<70 mg/dL	LDLn (n=22)		LDLf(n=43)	
	K	P	K	P
C-no HDL(<130)	0.192 (0.117-0.266)	0.000	0.287 (0.189-0.385)	0.000
ApoB(<90)	0.231 (0.117-0.344)	0.000	0.345 (0.217-0.472)	0.000

Se analizó la concordancia en los pacientes en tratamiento con estatinas comparando apo B y C-no-HDL con LDL-n y LDL-f (tabla 15). Encontramos valores de kappa, en general bajos para ambos LDL-n y LDL-f; sin embargo con tendencia de ser mayores con la nueva fórmula.

Tabla 16. Análisis de concordancia en pacientes en tratamiento con estatinas				
LDLf<70 mg/dL	LDL-n(n=10)		LDL-f(n=29)	
	K	P	K	P
C-no HDL(<130)	0.102 (0.019-0.184)	0.021	0.091 (-0.046-0.228)	0.202
ApoB(<90)	0.106 (-0.029-0.241)	0.087	0.0182 (0.007-0.356)	0.033

Se realizó el mismo análisis de concordancia de acuerdo al fenotipo comparando con LDL-n y LDL-f. (tabla 17). En el fenotipo de hipertrigliceridemia se encontró una concordancia moderada entre el C-no HDL con LDL-f (k= 0.522, IC 0.33-0.71, p=0.000); y apo B con LDL-f (k= 0.43, IC 0.224-0.635, p=0.000). La concordancia fue mejor que con LDL-n. En el fenotipo hipercolesterolemia, el tamaño de población para ambos LDL-f y LDL-n fue muy pequeño para realizar un análisis confiable. En el fenotipo mixto, el LDL-f no mostro concordancia con C-no HDL y una concordancia baja con apo B. En contraste el LDL-n, mostro concordancias bajas (pero más altas que con LDL-f) con ambos apo B y C-no HDL.

Tabla 17. Analisis de concordancia por fenotipo

Fenotipos	Concordancia LDL<70	LDL-n		Fenotipos		LDL-f	
		K	P	K	P		
Hipertrigliceridemia (n=10)	No-HDL(<130)	0.405 (0.218-0.591)	0.000	Hipertrigliceridemia (n=27)	No-HDL(<130)	0.522 (0.333-0.71)	0.000
	ApoB (<90)	0.399 (0.159-0.638)	0.000		ApoB (<90)	0.43 (0.224-0.635)	0.000
Hipercolesterolemia (n=3)	No-HDL(<130)	0.006 (-0.007-0.019)	0.75	Hipercolesterolemia (n=3)	No-HDL(<130)	0.006 (-0.007-0.019)	0.748
	ApoB (<90)	0.0019 (-0.139-0.177)	0.822		ApoB (<90)	0.0019 (-0.139-0.17)	0.822
Mixto (n=18)	No-HDL(<130)	0.132 (-0.005-0.269)	0.028	Mixto (n=59)	No-HDL(<130)	-0.013 (-0.156-0.13)	0.862
	ApoB (<90)	0.178 (0.013-0.338)	0.008		ApoB (<90)	0.108 (-0.037-0.25)	0.123

DISCUSION

El valor de C-LDL es la piedra angular para estimar el riesgo cardiovascular. Generalmente, se utiliza la fórmula de Friedewald (LDL-f) para calcularlo, por el hecho que la medición directa es costoso. En la fórmula, la concentración de VLDL esta dependiente del valor de triglicéridos dividido por un factor fijo (TG/5). Sin embargo las partículas encontradas en pacientes con hipertrigliceridemia son una mezcla heterogénea de remanentes de quilomicrones, de tal manera que la relación TG/colesterol varía dentro de estas partículas. Por lo tanto este método es impreciso en pacientes con triglicéridos mayores de 400mg/dl.

En el presente estudio se examinó la correlación y concordancia entre la fórmula tradicional Friedewald y una nueva fórmula que utiliza un factor ajustable para la relación TG: C-VLDL, lo cual proporciona una estimación más precisa de LDL. Nuestra población consistía de 313 pacientes con HLFC que estaban en la meta de C-LDL<100mg/dl por la fórmula de Friedewald. Se calculó el valor de LDL con la nueva fórmula también (LDL-n). Se observó que con el nuevo cálculo de LDL muchos pacientes no estaban en la meta de tratamiento (mediana 100.3 (86.0-112.45). Además, notamos que los valores de apo B y C-no HDL tampoco estaban en metas (apo B 106 (90.1-118.5), C-no HDL 143 (117-172.5). Esta discordancia en la estimación del riesgo cardiovascular, puede ser un factor que explica la presencia de riesgo residual en esta población (a pesar que aparentemente está en metas de tratamiento).

Correlaciones:

Cuando se analizó la correlación entre los parámetros, LDL-f, LDL-n, apo B y C-no HDL, la correlación era más fuerte entre el LDL-n y C-no-HDL y apo B (0.63 y 0.64, respectivamente) que con el LDL-f (0.065 y 0.19, respectivamente). Se seleccionó la población con triglicéridos <400mg/dl; en este caso, encontramos correlaciones moderadas con LDL-f (C-no-HDL 0.61, apo B 0.49). Sin embargo, con el nuevo cálculo de LDL, las correlaciones fueron más importantes (C-no HDL 0.93, apo B 0.72). También se realizó, las mismas comparaciones en la población tomando estatinas, encontramos el

mismo patrón, sin embargo los valores de r eran reducidas con ambas fórmulas. Este resultado es esperable, por el mecanismo de acción de este tipo de fármaco. Después, se dividió la población por terciles de triglicéridos y se realizó el mismo análisis. Como esperamos, en el primero y segundo tercil, ambos cálculos de LDL muestran correlaciones moderadas con apo B y C-no-HDL. Otra vez, las correlaciones son más fuertes con la nueva fórmula que con la de Friedewald. Además, C-no HDL muestra mejor correlación con ambas, LDL-f y LDL-n en tercil 1 y 2. En contraste, en el tercil 3, la correlación es más fuerte con apo B que con C-no-HDL con ambas LDL-f y LDL-n (0.31 y 0.46, respectivamente). Finalmente, se realizó las mismas correlaciones por fenotipo de dislipidemia (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e hiperlipidemia mixta). Por cada fenotipo, el LDL-n mostró una correlación más fuerte que el LDL-f con ambos apo B y C-no-HDL. Solo en el fenotipo hipercolesterolemia, existía una correlación parecida entre LDL-f y LDL-n y los otros parámetros. En la hiperlipidemia mixta, el LDL-f mostró poca correlación con C-no HDL y apo B.

Concordancia:

La concordancia entre el LDL-n y LDL-f fue moderada ($k=0.43$, IC 0.345-0.514 $p=0.000$). Martin y colaboradores proponen que este nuevo método tiene mejor concordancia con LDL por medición directa que calculado por Friedewald (24). Sin embargo, el tamaño de muestra de nuestro análisis es bajo ($n=31$, LDL-n <70mg/dl, y $n=89$, LDL-f <70mg/dl).

Se realizó el análisis de concordancia comparando las kappas entre LDL-n <70mg/dl o LDL-f <70mg/dl, y C- no HDL <130mg/dl y apo B < 90mg/dl. Se encontró que los valores de kappa de apo B fueron significativamente bajos para ambos LDL-n ($k=0.202$, IC 0.084-0.319) y LDL-f ($k= 0.149$, IC 0.033-0.264). Las concordancias de C- no HDL con LDL- n y LDL-f fueron menores a las de apo B. Estos resultados pueden ser explicados por el hecho que en HLFC, la población con LDL <70mg/dl tendían a tener cifras de triglicéridos altos. El nivel promedio de triglicéridos fue 650.1mg/dl y 615.8 mg/dl, para LDL-f y LDL-n respectivamente.

En el análisis de concordancia en pacientes con triglicéridos <400mg/dl, hubo una concordancia baja entre el LDL-f con C- no HDL ($k=$

0.287, IC 0.189-0.385, $p=0.000$) y de LDL-f con apo B (0.345, IC 0.217-0.472). Sin embargo las cifras de kappa de LDL-f fueron más altas que los de LDL-n, en ambas situaciones. En los pacientes con estatinas las concordancias de LDL-n con C- no HDL ($k=0.102$, IC 0.019-0.184) y apo B ($k= 0.106$, IC-0.029-0.241) fueron muy bajas, siendo incluso menores con LDL-f.

Se dividió la población por terciles de triglicéridos y se analizaron las mismas concordancias. En el tercil 1, las concordancias entre LDL-n y LDL-f fueron más altas con apo B que C-no HDL. Sin embargo, las cifras de kappa son bajas. En el tercil 2, se encontraron concordancias más fuertes entre LDL-f y ambos apo B ($k=0.653$, IC 0.464-0.841) y C-no-HDL ($k=0.814$, IC 0.67-0.957) que entre LDL-n y dichos parámetros. En este tercil, la concordancia fue mejor con C-no HDL que con apo B. Finalmente en el tercil 3, hay una concordancia baja entre LDL-n y C-no HDL ($k=0.284$, 0.027-0.595) y no hubo concordancia con apo B ($k= (-0.034)$; IC -0.075-0.007)). No hubo concordancia entre LDL-f y C-no HDL ($k=0.04$; IC -0.014-0.094) y apo B ($k=0.001$; IC-0.051-0.053). En este análisis, la nueva fórmula no ofrece una ventaja clara contra LDL-f. Probablemente, el tamaño de muestra es inadecuado para llegar a conclusiones concretas

Se realizó el mismo análisis de concordancia de acuerdo al fenotipo de la dislipidemia. En el fenotipo de hipertrigliceridemia se encontró una concordancia moderada entre el C-no HDL y LDL-f ($k= 0.52$, IC 0.33-0.71, $p=0.000$) y entre el apo B con LDL-f ($k= 0.43$, IC 0.224-0.635, $p<0.001$). En contraste la concordancia entre C-no HDL y apo B con LDL-n continuo siendo moderada ($k=0.405$, IC 0.22-0.59, $p=0.000$ y $k=0.399$, IC 0.15-0.63, $p=0.000$, respectivamente). En contraste a los resultados de Martin y colaboradores, la nueva fórmula no ofrece mayor ventaja que Friedewald en este subpoblación. Para el fenotipo de hipercolesterolemia, hubo muy pocas pacientes para realizar un análisis confiable. Finalmente, para el fenotipo mixto, el LDL-f no mostro concordancia con C-no HDL y una concordancia baja con apo B. En contraste el LDL-n, mostro concordancias bajas (pero más altas que con LDL-f) con ambos apo B ($k=0.178$ IC 0.013-0.338) y C-no HDL ($k=0.132$ IC-0.005-0.269).

Las limitaciones de este estudio incluyen falta de poder por pequeño tamaño de muestra. Además, la nueva fórmula para calcular el LDL solo ha sido validada por los mismos investigadores. Hasta la fecha, la validez externa no ha sido realizada. Este trabajo es el primero de valorar el desempeño de LDL-n en una población con HLFC. Además, falta ver la asociación entre el cálculo del riesgo CV con este nuevo método y desenlaces cardiovasculares. También, no hemos revisado la concordancia de LDL-medición directa y el nuevo cálculo de LDL en nuestra población.

CONCLUSIONES

En este estudio se propone que el nuevo cálculo de LDL, LDL-n tiene mejor correlación y concordancia con apo B<90 y C-no HDL <130mg/dl que el LDL-f. Sin embargo, falta tamaño de muestra para realizar una comparación adecuada entre LDL-f y LDL-n en las subpoblaciones del estudio.

REFERENCIAS

1. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110(2):227-39.
2. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE et al.; AACE Task Force for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis: executive summary. *Endocrine Practice* 2012 Mar-Apr;18(2):269-93
3. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA 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.*2013 Feb;29(2):151-67
4. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G et al. European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011 Jul;217(1):3-46
5. Harper CR and Jacobson TA. Using apolipoprotein B to manage dyslipidemic patients:Time for a change? *Mayo Clin Proc* 2010; 85(5):440-445.
6. Otvos JD, Mora S, Shalurova I et al. Clinical Implications of Discordance between LDL Cholesterol and LDL Particle Number. *J Clin Lipidol.* 2011; 5(2): 105–113.
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(6):499-502
8. DeLong DM, DeLong ER, Wood PD, Lippel K, Rifkind BM. A comparison of methods for the estimation of plasma low- and very low-

density lipoprotein cholesterol: the Lipid Research Clinics Prevalence Study. *JAMA*. 1986;256(17):2372-2377

9. Jacobson TA. Opening a new lipid “apo-theary”: Incorporating apolipoproteins as potential risk factors and treatment targets to reduce cardiovascular risk. *Mayo Clin Proc* 2011;86(8):762-780.
10. Cole TG, Contois JH, Csako G et al. Asociación of apolipoprotein B and nuclear magnetic resonance spectroscopy-derived LDL particle number with outcomes in 25 clinical studies: Assessment by the AACC lipoprotein and vascular diseases division working group on best practices. *Clinical Chem* 2013;59:5
11. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S 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(12):1302-1309
12. Walldius G, Jungner I, Holme I et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction. *Lancet* 2001;358(9298):2026-2033.
13. McQueen MJ, Hawken S, Wang X et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case control study. *Lancet* 2008;372(9634):224-233.
14. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA* 2005;294: 326–33.
15. Di Angelantonio E, Sarwar N et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of cardiovascular disease. *JAMA* 2009;302:1993-2000
16. Di Angelantonio E, Sarwar N et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Lipid related markers and cardiovascular risk prediction. *JAMA* 2012; 307:2499-506.
17. Sniderman AD, Williams K, Contois JH 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* 2011;4:337-45

18. Vaverkova H. LDL-C or apoB as the best target for reducing coronary heart disease. Should apoB be implemented into clinical practice. *Clin Lipidology* 2011;16(1):35-48
19. Veerkamp MJ, de Graaf J, Bredie SJH et al. Diagnosis of Familial Combined Hyperlipidemia Based on Lipid Phenotype Expression in 32 Families: Results of a 5-Year Follow-Up Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22:274-282.
20. Aguilar-Salinas CA, Gómez-Díaz R, Tusié-Luna MT. [Fifty years studying hiperlipidemias: the case of familial combined hyperlipidemia]. *Invest. Clin.* 2010 Jun;51(2):145-58
21. Sniderman AD, Castro-Cabezas M, Ribalta J et al. Proposal to redefine familial combined hyperlipidemia-Third workshop on FCHL. *Eur J Clin Invest* 2002; 32:71-73.
22. Sniderman AD, Islam S, Yusef S et al. Discordance analysis of apolipoprotein B and non-high density lipoprotein cholesterol as markers of cardiovascular risk in the INTERHEART study. *Atherosclerosis* 2012; 225: 444-449.
23. Masana L, Ibarretxe D, Heras M et al. Substituting non-HDL cholesterol with LDL as a guide for lipid-lowering therapy increases the number of patients with indication for therapy. *Atherosclerosis* 2013;226:471-475
24. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB et al. Comparison of a novel method vs. the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *Jama* 2013; 310 (19): 2061-68