

**Ante el riesgo cardiovascular,  
cada lipoproteína  
marca la diferencia**

Para más información sobre el test avanzado de lipoproteínas basado en RMN 2D,  
entre ahora en [www.liposcale.com](http://www.liposcale.com) o contáctenos en [liposcale@labrubio.com](mailto:liposcale@labrubio.com)



850103 Sep. Medical Digest (2018)

# MEDICAL DIGEST

## LIPIDOLOGY

Liposcale®: A Novel Advanced Lipoprotein Test Based on 2D Diffusion-ordered 1 H NMR Spectroscopy

Clinical Implications of Discordance Between LDL Cholesterol and LDL Particle Number

Discordance of LDL Cholesterol with Alternative LDL-Related Measures and Future Coronary Events

Cardiovascular Risk in Patients Achieving Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Particle Targets



PERMANYER  
[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

# MEDICAL DIGEST

## CARDIOLOGY

Mallol R, Amigó N, Rodríguez MA, Heras M, Vinaixa M, Plana N, et al. *J Lipid Res.* 2015;45(3):737-46

**Liposcale®: A Novel Advanced Lipoprotein Test Based on 2D Diffusion-Ordered 1 H NMR Spectroscopy** 3  
*Liposcale®: un novedoso test avanzado de lipoproteínas basado en espectroscopia de RMN de difusión en 2D*

Otvos JD, Mora S, Shalaurova I, Greenland P, Mackey RH, Goff DC. *J Clin Lipidol.* 2011;5(2):105-13

**Clinical Implications of Discordance Between LDL Cholesterol and LDL Particle Number** 6  
*Implicaciones clínicas de la discordancia entre el colesterol-LDL y el número de partículas de LDL*

Mora S, Buring JE, Ridker PM. *Circulation.* 2014;129(5):553-61

**Discordance of LDL Cholesterol with Alternative LDL-Related Measures and Future Coronary Events** 8  
*Discordancia del colesterol-LDL con medidas alternativas relacionadas con LDL y futuros eventos coronarios*

Toth PP, Grabner M, Sunekar RS, Quimbo RA, Cziraky MJ, Jacobson TA. *Atherosclerosis.* 2014;235(2):585-91

**Cardiovascular Risk in Patients Achieving Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Particle Targets** 10  
*Riesgo cardiovascular en pacientes que alcanzan niveles objetivo de concentración de colesterol y numero de partículas en lipoproteínas de baja densidad*





**PERMANYER**

[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

© 2018 P. Permanyer

Mallorca, 310  
08037 Barcelona, España  
Tel.: +34 93 207 59 20  
Fax: +34 93 457 66 42  
[permanyer@permanyer.com](mailto:permanyer@permanyer.com)



[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)



Impreso en papel totalmente libre de cloro  
Impresión: Comgrafic



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO  
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

**ISBN de colección:** 978-84-9926-918-4

**ISBN:** 978-84-17221-45-4

**Dep. Legal:** XXXXXXXXX

**Ref.:** 4592AX181

**Reservados todos los derechos**

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores llevasen a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

## Liposcale®: un novedoso test avanzado de lipoproteínas basado en espectroscopia de RMN de difusión en 2D

*Liposcale®: A Novel Advanced Lipoprotein Test Based on 2D Diffusion-Ordered <sup>1</sup>H NMR Spectroscopy*

Mallol R, Amigó N, Rodríguez MA, Heras M, Vinaixa M, Plana N, et al.  
*J Lipid Res.* 2015;45(3):737-46

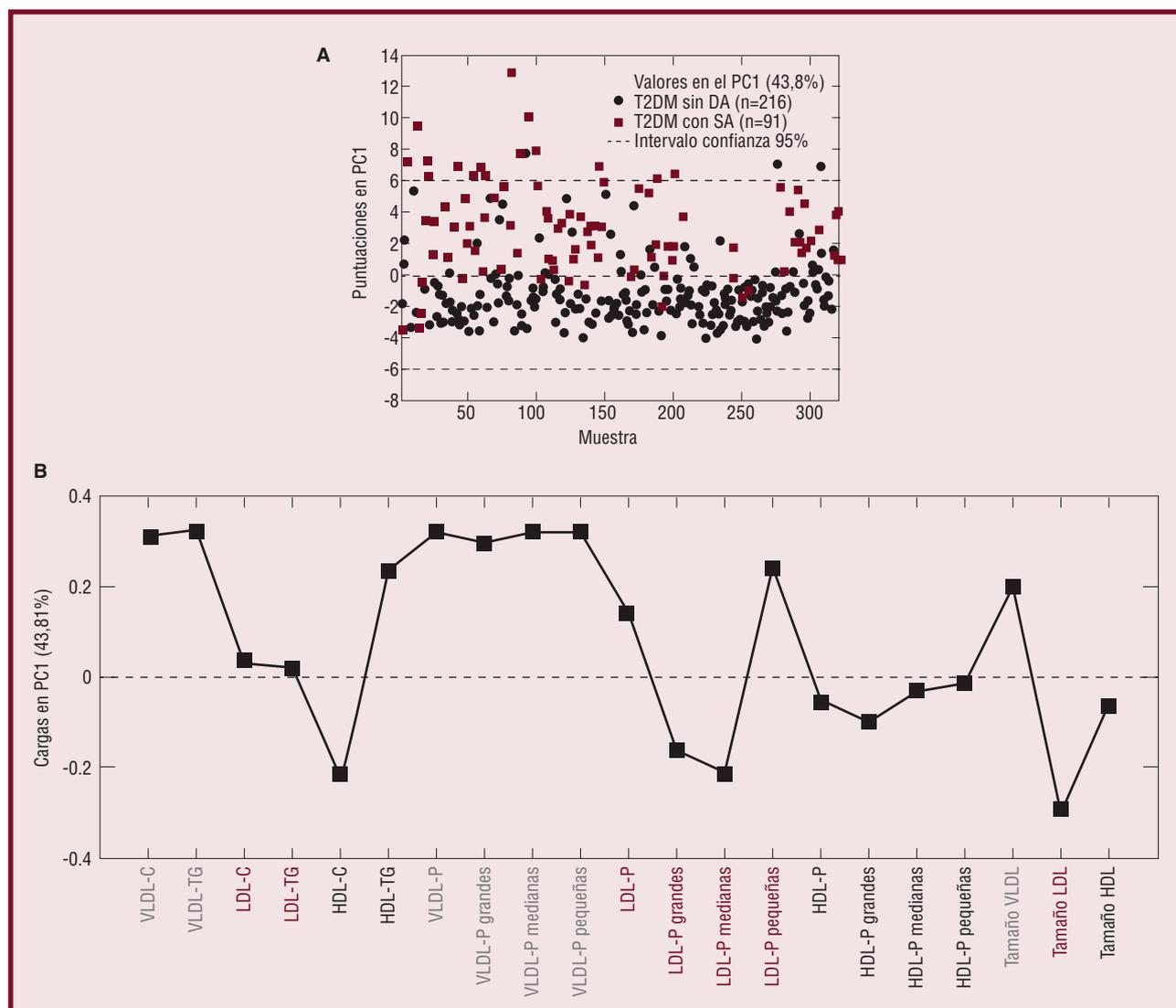
*Estudio en el que se han estimado los niveles basales de lipoproteínas para determinar su relación y capacidad de predictibilidad de aparición de enfermedad cardiovascular (ECV), y se ha realizado una comparación directa con los métodos estándares de medición de lípidos y apolipoproteínas, así como con la medición por resonancia magnética nuclear (RMN) con LipoProfile®. Las principales conclusiones son:*

- *La determinación del tamaño y número de partículas de lipoproteínas mediante el uso de pruebas de lipoproteínas avanzadas (ALT) tiene un fuerte impacto e importancia en la mejora de la predicción del riesgo cardiovascular. Además, el test basado en RMN-2D permite estimar de manera directa el tamaño de las lipoproteínas.*
- *Las pruebas basadas en RMN han permitido demostrar que el número de partículas de LDL y HDL (LDL-p y HDL-p) constituye un índice del riesgo cardiovascular más robusto que los marcadores clásicos de colesterol.*
- *Liposcale® confiere una caracterización reproducible y fehaciente de las partículas de lipoproteínas, así como de su aplicabilidad a patologías como la dislipidemia aterogénica.*

Las concentraciones elevadas de colesterol-LDL y las bajas de colesterol-HDL están asociadas a un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV). En pacientes con niveles elevados de triglicéridos, preponderancia de partículas de baja densidad (LDL-P) pequeñas y densas, y niveles bajos de lipoproteína de alta densidad (HDL), el perfil lipídico convencional no es suficiente para evaluar de forma completa el riesgo de ECV. Por ello, se ha desarrollado una prueba conocida como test avanzado de lipoproteínas, la cual permite al especialista realizar una mejor evaluación del riesgo de ECV en relación al metabolismo lipídico. Finalmente,

destacar que la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) basada en dos dimensiones permite el análisis del tamaño de las lipoproteínas.

En el estudio se seleccionaron 177 pacientes sanos y no fumadores, así como una segunda cohorte de 307 pacientes con diabetes *mellitus* de tipo 2 (DM2) con (n = 91) y sin dislipidemia aterogénica (DA) (n = 206). Mediante el test Liposcale® se estimaron la concentración de triglicéridos y colesterol, el tamaño y número de partículas para Lipoproteína de Muy Baja Densidad (VLDL), LDL y HDL, y el número de partículas de nueve subclases, es decir, las subclases grande, mediana y pequeña para VLDL, LDL



**Figura 1.** Gráfico de valores (A) y gráfico de los autovalores (B) para el modelo de ACP obtenido para discriminar entre pacientes con DM2 con y sin DA.

y HDL, comparándolos con los resultados obtenidos mediante Lipoprofile®, el cual solo está disponible en el mercado de los EE.UU.

La prueba Liposcale permite estimar las concentraciones de lípidos (triglicéridos y colesterol), así como el tamaño y el número de partículas para el VLDL, LDL y HDL, y el número de partículas para 9 subclases (VLDL, LDL y HDL grande, mediano y pequeño, respectivamente). Los resultados muestran que existe una elevada correlación entre la concentración de VLDL-apolipoproteína B (ApoB) estimada

mediante bioquímica y la VLDL-P ( $r = 0.91$ ), LDL-P ( $r = 0,82$ ) y HDL-P ( $r = 0.65$ ) estimadas mediante Liposcale®.

Se convirtió el número de LDL-P en equivalentes de ApoB (miligramos por decilitro). El análisis Bland-Altman indicó que la diferencia media entre la concentración de LDL-ApoB estimada mediante bioquímica y el test Liposcale® fue de 7,4 mg/dl. Por otro lado, es importante destacar que Liposcale® presentó una elevada precisión y homogeneidad temporal en los resultados, presentando diferencias

inferiores al 5% en la estimación de las concentraciones de colesterol y triglicéridos y el número de LDL-P (y las tres subclases) en análisis repetidos el mismo día, inferior al 8% si se realizaban al cabo de tres días.

En un análisis de componentes principales a partir de las variables de concentraciones de triglicéridos y colesterol, tamaños medios y número medio de partículas de VLDL, LDL y HDL, y número de partículas de las nueve subclases de lipoproteínas, se observó una clara diferenciación para el primer componente principal del análisis ACP (PC1: 43,81% de la varianza total) entre los pacientes con DM2 con y sin dislipemia aterogénica (DA) (Fig. 1A). Para poder determinar cuáles son las variables que contribuyen en mayor medida a la separación de los pacientes con DM2 con y sin DA, se obtuvieron los autovalores. Las principales variables que contribuyen a esta separación son los niveles elevados de LDL-P densas, la reducción de los niveles de partículas de HDL y el aumento de las concentraciones de triglicéridos. Además, es importante destacar que en la figura 1B se observa que los pacientes con DM2 y DA presentan un número inferior de partículas LDL grandes y medias, además de presentar un número superior de LDL total y, en especial, de

partículas LDL pequeñas. Finalmente, se estimó la curva receptora-operativa, con un área bajo la curva de 0,88, lo que indica un elevado poder de discriminación.

La adición de una segunda dimensión en el espectro de RMN por medio de un experimento de difusión (es decir, DOSY) ayuda a caracterizar mejor las diferentes subclases de lipoproteínas, permitiendo una separación entre las distintas subclases de lipoproteínas en función de su coeficiente de difusión. Los resultados del presente estudio indican que existe una elevada concordancia entre el test de Resonancia Magnética Nuclear bidimensional (2D-RMN) (Liposcale®) y el Resonancia Magnética Nuclear Unidimensional (1D-RMN) (LipoProfile®). A pesar de ello, los valores de LDL-ApoB obtenidos con el Liposcale® son más similares a los reportados bioquímicamente; esta diferencia puede deberse al pequeño sesgo entre los tamaños de las lipoproteínas determinados por ambos métodos (Liposcale® determina mejor el tamaño de las LDL-P pequeñas). Liposcale® presenta una mejor correlación entre las concentraciones de HDL-P y HDL- Apolipoproteína A1 (ApoA<sub>1</sub>). En todo caso, el test Liposcale® se correlaciona mejor con la bioquímica que LipoProfile®, y son más concordantes con el número de partículas de HDL.

## Implicaciones clínicas de la discordancia entre el colesterol-LDL y el número de partículas de LDL

### *Clinical Implications of Discordance Between LDL Cholesterol and LDL Particle Number*

Otvos JD, Mora S, Shalaurava I, Greenland P, Mackey RH, Goff DC  
*J Clin Lipidol.* 2011;5(2):105-13

*Estudio con 6.814 pacientes sin ECV previa del estudio MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). El objetivo es comparar la incidencia de eventos CV entre grupos concordantes y discordantes de LDL-C y LDL-P. Algunas conclusiones:*

- *Para individuos con niveles discordantes de LDL-C y LDL-P, el riesgo de aterosclerosis atribuible a LDL está mejor indicado por LDL-P que LDL-C. La discordancia fue definida como valores de LDL-P y LDL-C que diferían en 12 o más unidades percentiles.*
- *El 32% de pacientes con LDL-C bajo (< 100 mg/dl) tienen niveles elevados de LDL-P (> 1.060 mg/dl).*
- *Los niveles de LDL-C tanto sobrevaloran como infravaloran la concentración de partículas LDL-P en muchas personas.*

El colesterol-LDL (LDL-C) es la medida estándar para el LDL y el riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) atribuibles al LDL, por lo que se aceptan como intercambiables. Sin embargo, existe una falta de consenso sobre qué variable aporta más información sobre el riesgo aterosclerótico atribuible a LDL: el LDL-C o las partículas de LDL (LDL-P). La concentración de LDL-P, estimada mediante los niveles de apolipoproteína B (ApoB) plasmática, presenta una mayor asociación con la ECV que el LDL-C. La estimación de las LDL-P mediante resonancia magnética (RMN) también está más fuertemente asociada con la ECV que el LDL-C.

Se estimaron los niveles basales de LDL-P por espectroscopia mediante RMN y de LDL-C y el grosor íntima-media (IMT) carotídeo mediante ultrasonidos modo B de alta frecuencia en 6.814 pacientes que no tenían ECV, los cuales fueron

asignados a dos grupos con o sin niveles concordantes de LDL-C y LDL-P. La discordancia se definió como una diferencia  $\geq 12$  unidades percentiles entre los valores de LDL-P y LDL-C.

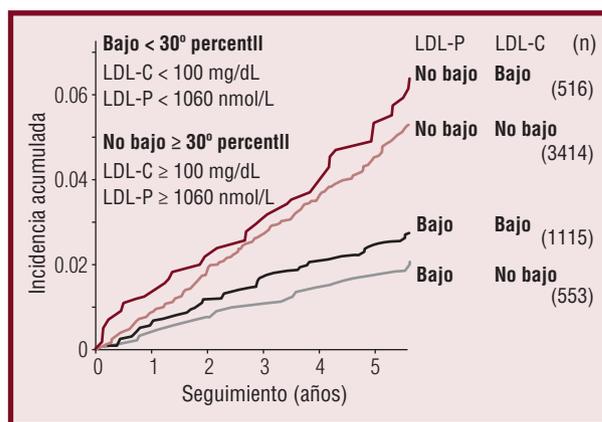
Al analizar el subgrupo discordante, aproximadamente la mitad presentaban LDL-P relativamente pobres en colesterol, con un rango percentil de LDL-P superior al de LDL-C, mientras que la otra mitad presentaban LDL-P ricas en colesterol y el rango del percentil de LDL-P era inferior que el del LDL-C. Se observó que los niveles basales de LDL-C (*hazard ratio* [HR]: 1,20;  $p = 0,0009$ ) y LDL-P (HR: 1,32;  $p < 0,0001$ ), ajustados por edad, sexo y raza, estaban positiva y significativamente asociados con eventos de ECV futuros. En un segundo análisis ajustado para las variables de presión sanguínea, tratamiento para la hipertensión, tabaquismo, índice de masa corporal y estatus diabético no se

observaron diferencias significativas para LDL-P (HR: 1,28;  $p < 0,0001$ ) y el LDL-C (HR: 1,35;  $p < 0,0001$ ).

Durante el seguimiento, se registraron 160 eventos en el grupo concordante (tasa de eventos de 10,1 por cada 1.000 pacientes/año, ajustado por edad, sexo y raza), en comparación con 101 y 58 (tasas ajustadas de 12,5 y 7,3 por cada 1.000 personas/año, respectivamente;  $p = 0,0025$ ) para los pacientes con valores de LDL-P  $>$  LDL-C y LDL-P  $<$  LDL-C. Los valores medios de LDL-P en los tres subgrupos se asociaron positivamente con el riesgo de ECV, mientras que los niveles de LDL-C lo hicieron inversamente. Por otro lado, en el modelo ajustado que incluyó LDL-P, los subgrupos discordantes no difirieron del grupo concordante en relación con el riesgo de ECV. En este sentido, en comparación con el grupo concordante, los grupos LDL-P  $>$  LDL-C (HR: 1,02) y LDL-C  $>$  LDL-P (HR: 0,87) presentaron un riesgo ECV similar. De todos modos, en modelos análogos en los que se incluyó el LDL-C, en vez del LDL-P, el LDL-P  $>$  LDL-C presentaba un riesgo de ECV superior (HR: 1,28) y el LDL-P  $<$  LDL-C presentaba un riesgo inferior que el grupo concordante (HR: 0,68).

En el grupo con niveles bajos de LDL-C y niveles discordantes altos de LDL-P, se computaron 33 eventos de ECV (tasa ajustada de 11,3 cada 1.000 personas), mientras que en el grupo con niveles de LDL-P bajos, pero mayores que los de LDL-C, sólo se registraron 18 eventos (tasa ajustada de 6,2 cada 1.000 personas/año;  $p = 0,055$ ). En el grupo con niveles de LDL-P y LDL-C concordantes, se registraron 1.115 eventos, que correspondieron a una tasa ajustada para sexo y edad de 8,2 por cada 1.000 personas/año (Fig. 2).

Los valores medios ajustados de IMT carotídeo mostraron una tendencia similar a las tasas de eventos



**Figura 2.** Incidencia acumulada de eventos cardiovasculares en los subgrupos con LDL-C bajo y/o LDL-P bajo, a partir de modelos de riesgo proporcionales ajustados por edad y sexo. Los niveles bajos de LDL-C y LDL-P se definieron como  $<$  100 mg/dl y  $<$  1.060 nmol/l, respectivamente.

en los tres subgrupos concordantes/discordantes: 958  $\mu$ m en el grupo discordante LDL-P  $>$  LDL-C, 932  $\mu$ m en el concordante y 917  $\mu$ m en el discordante LDL-P  $<$  LDL-C. Estas diferencias se mantuvieron después del ajuste para LDL-C ( $p = 0,00017$ ), pero no en el ajuste para LDL-P ( $p = 0,60$ ).

Cuando los niveles de colesterol y de LDL-P no son concordantes, el riesgo ateroesclerótico atribuible a LDL se evalúa mejor mediante LDL-P. El riesgo de ECV no es independiente de LDL, como sugieren otros estudios que han equiparado LDL con LDL-C. Además, es posible que las concentraciones elevadas de LDL-P puedan identificar de una manera más directa a los pacientes que se pueden beneficiar de los tratamientos de reducción de LDL. Finalmente, la discordancia entre LDL-P  $>$  LDL-C está fuertemente asociada con los marcadores de síndrome metabólico, con el riesgo de eventos CV y con el IMT en comparación al C-LDL.

## Discordancia del colesterol-LDL con medidas alternativas relacionadas con LDL y futuros eventos coronarios

*Discordance of LDL Cholesterol with Alternative LDL-Related Measures and Future Coronary Events*

Mora S, Buring JE, Ridker PM  
*Circulation. 2014;129(5):553-61*

*Estudio con 27.533 pacientes mujeres sanas con un seguimiento medio de 17,2 años en el que se estudia la infraestimación y la sobreestimación del riesgo coronario al medir solamente el LDL-C. Algunas conclusiones:*

- *La prevalencia de la discordancia de LDL-C por debajo de la media (< 121 mg/dl) fue del 24,3% para LDL-P. En estas pacientes, el riesgo coronario fue infraestimado de manera significativa (HR: 2,32).*
- *El 25% de las pacientes con niveles de LDL-C por encima de la media (> 121 mg/dl) tenían en riesgo sobreestimado.*

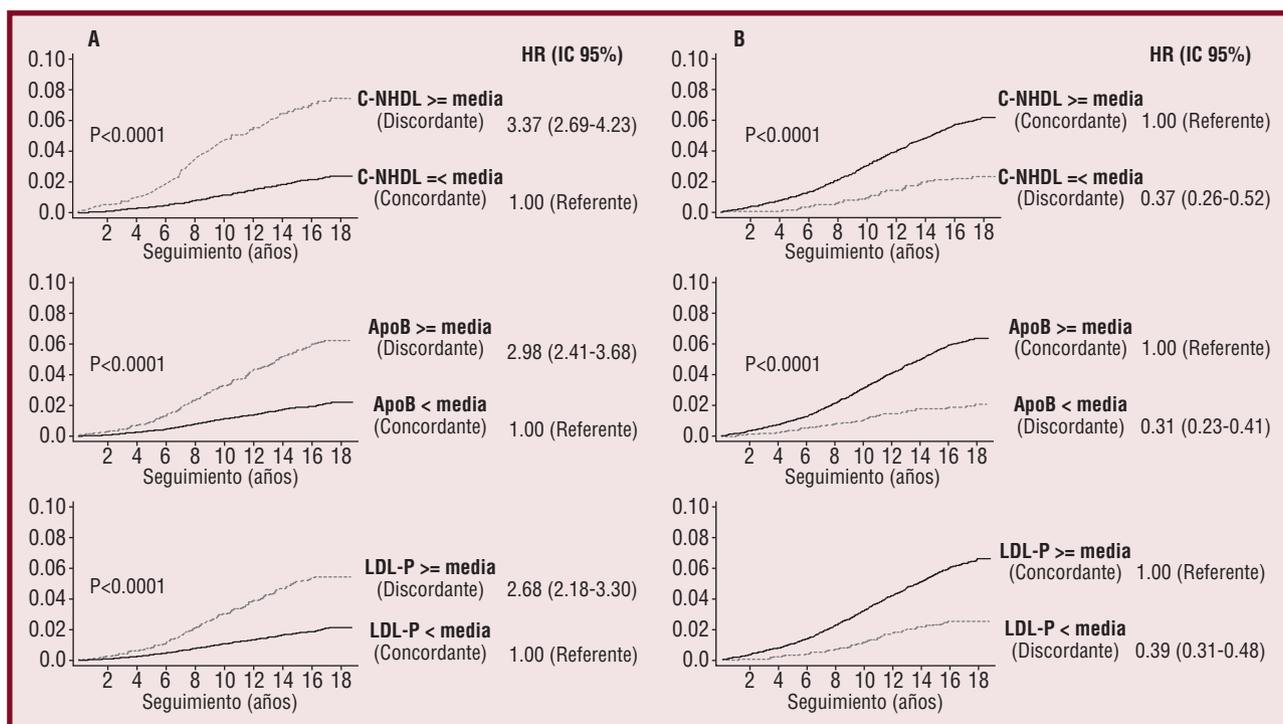
El colesterol-LDL (LDL-C) sirve para el cálculo del riesgo atribuible a LDL, y la terapia hipolipemiente se basa en los niveles de LDL-C. Se han propuesto algunas medidas alternativas, como el colesterol no-HDL (no C-HDL), la apolipoproteína B (ApoB) y el número de partículas de LDL (LDL-P). Algunos pacientes con valores bajos o normales de LDL-C pueden tener un riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) elevado a causa de las concentraciones elevadas de estos marcadores. En mujeres con valores de LDL discordantes, el riesgo coronario puede estar sobrestimado o infraestimado cuando solo se mide el valor de LDL-C.

Se analizaron el colesterol-HDL (C-HDL), los niveles de triglicéridos, el C-NHDL, la ApoB mediante inmunoensayo y las LDL-P mediante espectroscopia por RMN en 27.533 pacientes sanas. El objetivo primario fue analizar la incidencia de los eventos coronarios. La definición de discordante fue:

- LDL-C  $\geq$  media y No HDL-C  $\leq$  media
- LDL-C  $\geq$  media y Apo B-C  $\leq$  media
- LDL-C  $\geq$  media y Apo B-C  $\leq$  media (o viceversa).

Los resultados mostraron una elevada correlación significativa ( $p < 0,001$  en todos los casos) entre los niveles de LDL-C y los de C-NHDL ( $r$  de Spearman: 0,910), ApoB ( $r$ : 0,785) y LDL-P ( $r$ : 0,692). La prevalencia de la discordancia de LDL-C fue del 11,6, el 18,9 y el 24,3%, respectivamente (Fig. 3). Los pacientes con niveles bajos de LDL-C concordantes con los de C-NHDL, ApoB o LDL-P tenían perfiles de riesgo favorables, mientras que los individuos con niveles de LDL-C bajos pero discordantes con los de C-NHDL, ApoB o LDL-P presentaban perfiles de riesgo desfavorables (tenían además elevación de triglicéridos, C-HDL bajo y LDL-P pequeñas con poco colesterol). Finalmente, los pacientes con niveles elevados de LDL-C y C-NHDL presentaron perfiles de riesgo desfavorables. Por el contrario, los pacientes con niveles elevados de LDL-C pero inferiores a la media de C-NHDL, ApoB o LDL-P presentaron perfiles favorables (menor prevalencia de tabaquismo, hipertensión, diabetes *mellitus* e IMC).

Entre las mujeres con niveles de LDL-C inferiores a la media, se infraestimó significativamente el ries-



**Figura 3. A:** probabilidad acumulada de enfermedad coronaria en 13,595 mujeres con niveles de LDL-C < media (121 mg/dl). Como se puede observar, el riesgo coronario está infraestimado para mujeres con niveles discordantes ( $\geq$  media) de NHDL-C (154 mg/dl), apoB (100 mg/dl) o LDL-P (1,216 nmol/l), en comparación con los niveles concordantes. *Hazard ratio* e intervalos de confianza del 95% obtenidos a partir de modelos de regresión de Cox. Valor p para la tendencia obtenida de la prueba *log-rank*. **B:** probabilidad acumulada de enfermedad coronaria en 13,938 mujeres con niveles de LDL-C > media (121mg/dl). Como se puede observar, el riesgo coronario está infraestimado para mujeres con niveles discordantes (< media) de NHDL-C (154 mg/dl), apoB (100 mg/dl) o LDL-P (1,216 nmol/l), en comparación con los niveles concordantes. *Hazard ratio* e intervalos de confianza del 95% obtenidos a partir de modelos de regresión de Cox. Valor p para la tendencia obtenida de la prueba *log-rank*.

go coronario en aquéllas con niveles de LDL-C discordantes con los de C-NHDL (*hazard ratio* [HR] ajustada por edad: 2,92), así como con los de ApoB (HR ajustada por edad: 2,48) y los de LDL-P (HR ajustada por edad: 2,32), en comparación con las mujeres con valores concordantes ( $p < 0,0001$ ) (Fig. 3). Por el contrario, en el caso de las mujeres con niveles de LDL-C superiores a la media, el riesgo coronario se sobreestimó cuando sus niveles de LDL-C eran discordantes con los de C-NHDL ( $r: 0,40$ ), ApoB ( $r: 0,34$ ) o LDL-P ( $r: 0,42$ ). Incluso después del ajuste multivariado para los factores potencialmente mediadores (incluyendo el C-HDL y los triglicéridos), el riesgo se mantuvo infra o sobreestimado en el 20-40% de las mujeres con niveles discordantes, aunque fue estadísticamente significativo sólo en

el caso de la discordancia entre las LDL-C y la ApoB (Fig. 3). Los análisis se repitieron usando los niveles de LDL-C estimados mediante la fórmula de Friedewald y los resultados fueron similares a los reportados con la estimación directa, tanto para el grupo con niveles de LDL-C superiores a la media como para el grupo con niveles inferiores.

Para la mayoría de mujeres con niveles concordantes de LDL-C y cualquiera de las otras medidas alternativas de LDL (C-NHDL, ApoB o LPD-P), la utilidad clínica de estas mediciones es similar. En el subgrupo discordante entre LDL-C y las otras estimaciones, el riesgo puede estar sobre o infraestimado si solamente se obtiene el valor de LDL-C. Por lo tanto, los resultados del presente estudio respaldan el uso de pruebas lipídicas alternativas en mujeres discordantes.

## Riesgo cardiovascular en pacientes que alcanzan niveles objetivo de concentración de colesterol y número de partículas en lipoproteínas de baja densidad

*Cardiovascular Risk in Patients Achieving Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Particle Targets*

Toth PP, Grabner M, Sunekar RS, Quimbo RA, Cziraky MJ, Jacobson TA  
*Atherosclerosis. 2014;235(2):585-91*

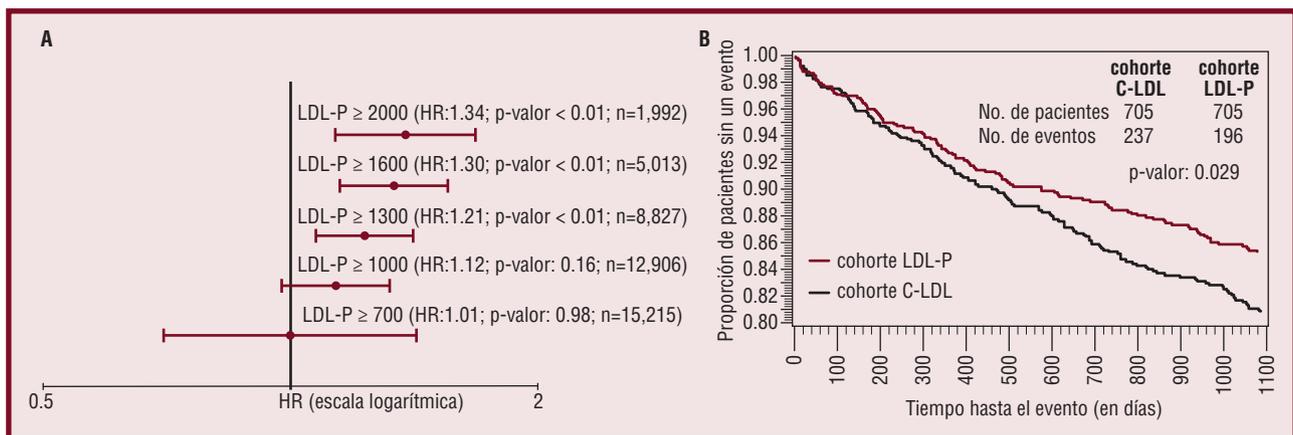
*Estudio con más de 15.000 pacientes de alto riesgo con mediciones de LDL-C o LDL-P. Los objetivos eran determinar qué nivel de LDL-P presenta una relación significativa con la incidencia de ECV, así como comparar la incidencia de ECV entre pacientes tratados en base a LDL-C y LDL-P. Algunas conclusiones:*

- Existe una relación significativa entre niveles elevados de LDL-P y el riesgo de ECV, después de tener en cuenta los niveles de LDL-C.*
- El riesgo coronario aumenta un 4% por cada 100 nmol/l de LDL-P.*
- Los pacientes con niveles de LDL-P < 1.000 nmol/l recibieron una terapia hipolipemiente más agresiva que los pacientes que alcanzaron niveles de LDL-C < 100 mg/dl. A los 36 meses, la cohorte de LDL-P redujo en un 4,4% la proporción de pacientes con enfermedad coronaria/ictus, observándose una reducción del 18% del número de eventos por paciente.*
- Este es el primer estudio que ha demostrado la asociación del mundo real entre los niveles de LDL-P y el riesgo de ECV/ataques al corazón.*
- Los pacientes de alto riesgo que alcanzaron un nivel de LDL-P < 1.000 nmol/l recibieron una terapia hipolipemiente más agresiva y tuvieron menos eventos de enfermedad coronaria/accidente cerebrovascular que los pacientes que alcanzaron un nivel de LDL-C < 100 mg/dl.*

Los niveles elevados de LDL aceleran el desarrollo de aterosclerosis: cuanto más tiempo tiene un paciente elevados los niveles de lipoproteínas de baja densidad, mayor es el riesgo de eventos cardiovasculares como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, y mortalidad coronaria. El colesterol-LDL (LDL-C) se ha utilizado como el principal biomarcador para medir los niveles de LDL, aunque éste puede variar significativamente. Los niveles de LDL-C no siempre reflejan de forma fiable

el riesgo de pacientes con LDL elevados. Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que las partículas de LDL (LDL-P) predicen los eventos cardiovasculares mejor que la concentración de LDL-C, sobre todo en aquellos pacientes de alto riesgo que presentan niveles de LDL-P y LDL-C discordantes.

El objetivo del siguiente estudio fue determinar la frecuencia de enfermedades coronarias a partir de diferentes niveles de LDL-P y comparar las características basales y los resultados de enfermedades



**Figura 4. A:** riesgo de eventos de enfermedad coronaria futuros por LDL-P. **B:** riesgo de eventos de enfermedad coronaria/ataques de corazón durante el seguimiento de 36 meses mediante curvas estimadas de Kaplan-Meier.

coronarias y accidentes cerebrovasculares en pacientes de alto riesgo que presentan comparativamente niveles bajos de LDL-C y LDL-P. El diseño del estudio se dividió en dos partes: la primera (incidencia de enfermedad coronaria) consistió en un estudio observacional prospectivo de cohortes que comparó el riesgo de enfermedad coronaria en pacientes con diferentes niveles de LDL-P. En la segunda parte (LDL-P vs. LDL-C) se realizó un estudio prospectivo de cohortes que comparó las enfermedades coronarias, los infartos y la combinación del riesgo entre enfermedad coronaria/accidente cerebrovascular en pacientes que previamente habían alcanzado objetivos preespecificados para LDL-C y LDL-P.

En total, se evaluaron 57.025 pacientes, pero sólo se obtuvieron mediciones de LDL-P en 15,569 pacientes, para los cuales el riesgo de un evento de enfermedad coronaria incrementó un 4% por cada incremento de 100 nmol/l en los niveles de LDL-P (*hazard ratio* [HR]: 1,04;  $p < 0,001$ ). Las estimaciones puntuales para el riesgo de enfermedad coronaria también aumentaron uniformemente en varios umbrales predefinidos, con aumentos estadísticamente significativos observados para los niveles de LDL-P que excedieran los 1.300, los 1.600 y los 2.000 nmol/l (Fig. 4 A).

Los pacientes en los que se estimaron sistemáticamente los niveles de LDL-P fueron más propensos a recibir terapia hipolipemiente y, consecuentemente, tuvieron un menor riesgo de ataque al corazón/enfermedad coronaria que los de la cohorte LDL-C (HR: 0,76 a los 12 meses; HR: 0,78 a los 24 meses; HR: 0,75 a los 3 meses de seguimiento). La tasa de incidencia aumentó con el tiempo, con unos valores de 0,10 (LDL-P) y 0,11 (LDL-C) eventos coronarios a los 12 meses, y de 0,28 y 0,34 eventos a los 36 meses, respectivamente.

Este estudio es el primero en investigar la asociación entre las LDL-P y los eventos de enfermedad coronaria/accidente cerebrovascular a gran escala. Los niveles altos de LDL-P están significativamente asociados con un elevado riesgo de eventos coronarios. Además, también se ha observado que los pacientes con un elevado riesgo (que habían alcanzado niveles de LDL-P < 1.000 nmol/l) recibieron una terapia hipolipemiente más agresiva y presentaron menos accidentes de enfermedad coronaria/accidentes cerebrovasculares que los pacientes que habían alcanzado niveles de LDL-C < 100 mg/dl. En la comparación entre cohortes, la cohorte de LDL-P redujo en un 1,8, un 2,9 y un 4,4% la proporción de accidentes de enfermedades cardiovasculares/accidentes cerebrovasculares a los 12, los 24 y los

36 meses de seguimiento, respectivamente, en comparación con la cohorte de LDL-C. Igualmente el número de eventos por paciente se redujo en un 9, un 27 y un 18%, respectivamente, en los mismos marcos de tiempo.

Estos resultados sugieren que hay una asociación directa entre el incremento de LDL-P y los eventos de enfermedades cardiovasculares, teniendo en cuenta los niveles de LDL-C. Por ello, el uso exclusivo de los niveles de LDL-C como guía para tomar una decisión sobre el tratamiento enmascara la necesidad de considerar cambios en la

terapia hipolipemiente para conseguir una reducción apropiada de los niveles de LDL-P. Además, las diferencias entre el tratamiento de lípidos y la terapia agresiva hipolipemiente se encuentran asociadas con un mejor control de todos los componentes del perfil estándar lipídico y la reducción de las enfermedades coronarias/accidentes cerebrovasculares a los 12, los 24 y los 36 meses de seguimiento. Por ello podemos concluir que la detección de los niveles de LDL-P puede ayudar al tratamiento del paciente y mejorar los resultados clínicos.