

# TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Título: COLESTEROL NO-HDL COMO FACTOR  
PREDICTOR DE RIESGO DE EVENTOS  
CARDIOVASCULARES.**

**Alumno:** Sacristán Román, María

**Tutor:** Quirce Andrés, Fernando.

**Master Universitario de Investigación en Atención Primaria  
Curso: 2017-2018**

## PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

**Investigador principal:** María Sacristán Román

**Lugar de trabajo:** Centro de salud de Blanca

**Localidad:** Blanca (Murcia)

**Código Postal:** 30540

**Tfno:** 968779223 **Móvil:** 617455714 **Email:** maria.sacristan@alu.umh.es

### **Título del Trabajo de Investigación:**

Colesterol No-HDL como factor predictor de riesgo de eventos cardiovasculares.

**Pacientes:** Población adulta con FRCV.

**Intervención-Comparación:** Colesterol no-HDL respecto a LDL

**Resultados:** Riesgo de sufrir algún evento coronario.

Fdo. María Sacristán Román

A rectangular box containing a handwritten signature in blue ink, which appears to be 'MSR'.

## ÍNDICE:

1. Justificación y antecedentes del tema.....	1
2. Hipótesis y objetivos de la investigación.....	6
3. Aplicabilidad y utilidad de los resultados.....	6
4. Diseño y métodos.....	7
a. Tipo de diseño.....	7
b. Población de estudio.....	7
c. Método de recogida de datos.....	8
d. Variables.....	9
e. Descripción de la intervención si la hubiera.....	9
f. Descripción del seguimiento si lo hubiera.....	9
g. Estrategia de análisis estadístico.....	10
h. Estrategia de búsqueda.....	10
5. Calendario previsto para el estudio.....	10
6. Limitaciones y posibles sesgos.....	11
7. Problemas éticos.....	12
8. Cronograma y organización del estudio.....	12
9. Presupuesto económico.....	13
10. Bibliografía.....	14
11. Anexos.....	17

## **PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN.**

### **1. JUSTIFICACIÓN: ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA:**

La enfermedad cardiovascular es la causa principal de muerte a nivel mundial con aproximadamente un 30% de fallecimientos.<sup>14</sup> Desde hace años, los triglicéridos, colesterol total y LDL se utilizan en la práctica clínica como parte de la evaluación del perfil lipídico. Se conoce que las LDL son un agente causal de enfermedad cardiovascular, convirtiéndose en objetivo primordial para la prevención de este tipo de patologías pero con algunas limitaciones en los métodos rutinarios para medirlo (cálculo de Friedewald, método directo, ultracentrifugación...<sup>10,13</sup> Además, se ha demostrado que a pesar de tenerlo en rango pueden seguir apareciendo eventos cardiovasculares, persistiendo el riesgo de los mismos.<sup>1</sup> Se cree que puede ser debido tanto a las comorbilidades que presentan este tipo de pacientes como a una predisposición genética, pudiendo explicarse en parte por el colesterol no HDL.<sup>1</sup> Recientemente existen estudios, como el realizado por Zhang Y et al<sup>2</sup> o la prueba de disminución incremental en los puntos finales mediante reducción agresiva de lípidos (IDEAL)<sup>1</sup>, que han demostrado que el colesterol- no-HDL puede ser un mejor factor predictor de riesgo cardiovascular que LDL, ya que es un elemento fácil y sencillo de medir, tratable a través de hipolipemiantes como estatinas o niacina, práctico, que no supone costo adicional, y además de que engloba lipoproteínas aterogénicas, se considera principalmente importante en la actualidad en pacientes con hipertrigliceridemia aunque también muy útil en patologías como diabetes, obesidad o síndrome metabólico<sup>4,5</sup>, en las que existen unos criterios definidos en relación al colesterol y triglicéridos siendo: TG por encima de 150, el HDL menor de 40 en hombres y menor de 50 en mujeres, o LDL <100 en alto riesgo y <70 en muy alto riesgo, por lo que hay que tenerlo en cuenta a la hora de prevenir complicaciones micro y macrovasculares.<sup>8</sup>

Aunque el LDL pueda permanecer estable, en ocasiones podemos estar infraestimando el riesgo, ya que no refleja la totalidad del colesterol o de las lipoproteínas aterogénicas.

La dislipemia aterogénica (DA) se caracteriza por una tríada: Disminución del HDL antiaterogénico y un aumento del HDL pequeñas y densas; el LDL que puede estar aumentado o presentar unos niveles normales pero se produce un aumento de las LDL pequeñas y densas y un aumento de las lipoproteínas ricas en TG y aumento de las VLDL que son aterogénicas. La lipólisis de las lipoproteínas ricas en triglicéridos conduce a lipoproteínas remanentes ricas en colesterol, que contienen entre 5 y 20 veces más colesterol por partícula que las LDL.

La dislipemia aterogénica es un factor de riesgo mayor para la enfermedad CV establecida y aumenta el riesgo de episodios cardiovasculares mayores en un 70%. A pesar del tratamiento con estatinas pueden seguir estando en riesgo de presentar episodios CVs, dependiendo de su perfil lipídico, es lo que se ha denominado riesgo CV residual.<sup>16</sup>

Hasta hace bien poco se tomaba como referencia el colesterol LDL como objetivo terapéutico, pero con la dislipemia aterogénica se está viendo que los pacientes con cLDL controlados tienen un 32% más de riesgo para accidentes cardiovasculares si no han alcanzado los objetivos de colesterol-no-HDL. (Tabla 1)<sup>8</sup>

Tabla 1: Equivalencias colesterol LDL y colesterol no HDL

Rasgo	c-LDL	apoB	c-no-HDL
Predictor de riesgo CV	+	+++	++
Ligado a aterogenicidad	++	+++	++
Independiente de triglicéridos	+	+	+++
Objetivo en tratamiento con estatinas	+++	+	++
Marcador de colesterol aterogénico	++	+	+++
Factibilidad	++	+	+++

El colesterol no HDL se obtiene del colesterol total menos el colesterol HDL y comprende LDL y fracciones de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y muy baja (VLDL).<sup>5</sup>

IMAGEN: Clasificación de las lipoproteínas.



Castillo M. Bioscentia UDCA. Disponible en: <https://bioscentia.jimdo.com/bioqu%C3%ADmica/diapositivas-y-videos/metabolismo-de-l%C3%ADpidos/>

Cada vez, existen más evidencias (meta-análisis, estudios de cohortes y de casos y controles, entre otros) de que el colesterol no-HDL es capaz de promover el desarrollo de arterioesclerosis.<sup>1,9,12</sup> A pesar de todo esto, a día de hoy sigue siendo un desafío y aunque no existe un conocimiento amplio sobre este aspecto se cree que puede deberse a los valores objetivo poco definidos, al no saber cómo realizar el cálculo, a una posible falta de cumplimiento terapéutico o adhesión al tener que subir dosis de hipolipemiantes en muchas ocasiones.<sup>1</sup>

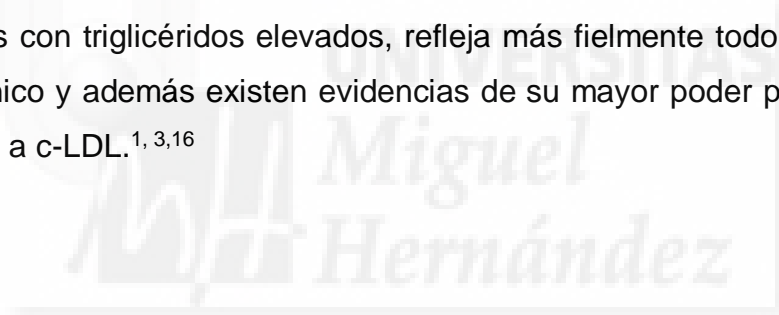
Es por esto, que el colesterol no HDL se ha convertido en objeto de estudio y se está considerando como un buen indicador de colesterol aterogénico y un objetivo terapéutico muy importante en aquellos individuos con este tipo de dislipemia, pudiendo ser un mejor marcador para la evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con TGs elevados y diabetes, síndrome metabólico o enfermedad renal crónica.<sup>3,18</sup> La guía europea para el manejo de dislipemia recomienda que los valores de colesterol no HDL sean <130 en pacientes de alto riesgo y < 100 en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular (Tabla 2).<sup>8</sup> Además se considera de especial importancia en pacientes con hipertrigliceridemia en la actualidad, ya que hay estudios que lo correlacionan con niveles de Apolipoproteína B. Se puede lograr su

objetivo con estatinas intensificándolo o combinándolo con ezetimiba, niacina, fibratos o ácidos omega 3. <sup>20</sup>

Tabla 2: Análisis comparativo de colesterol no HDL y LDL.

c-LDL (mg/dL)	apoB (mg/dL)	c-no-HDL (mg/dL)
< 70	< 80	< 100
< 100	< 90	< 130
< 115	< 100	< 145
< 130	< 110	< 160
< 160	< 120	< 190

Se considera que el colesterol -no-HDL debería ser empleado como un marcador y un objetivo para el tratamiento del riesgo CV residual en pacientes con DA ya que es la suma de todas las lipoproteínas aterógenas (LDL + VLDL + IDL + Remanentes), no necesita ayunas, incluye la mayoría de casos con triglicéridos elevados, refleja más fielmente todo el colesterol aterogénico y además existen evidencias de su mayor poder predictivo con respecto a c-LDL.<sup>1, 3,16</sup>



**Bibliografía más relevante:** Brevemente comentada (al menos 3 artículos relevantes):

1. *Salim S, Virani S. Non-HDL cholesterol as a metric of good quality of care: opportunities and challenges. Tex Heart Inst J. 2011; 38(2):160-2.* Se basa en una revisión de diferentes estudios publicados en los que el colesterol no HDL supone un buen marcador de riesgo cardiovascular tanto en prevención primaria como secundaria en relación a LDL.

2. *Zhang Y, Wu NQ, Li S, Zhu CG, Guo YL, Qing P, et al. Non-HDL-C is a Better Predictor for the Severity of Coronary Atherosclerosis Compared with LDL-C. Heart Lung Circ. 2016 Oct; 25(10):975-81. doi: 10.1016/j.hlc.2016.04.025.* Refleja un estudio en pacientes con arterioesclerosis coronaria sin recibir tratamiento hipolipemiante en el que los resultados respaldaron el uso de colesterol no HDL frente a LDL en la predicción de la gravedad de arterosclerosis.

3. *Millán J, Hernández-Mijares A, Ascaso JF, Blasco M, Brea A, Díaz Á et al. The real measurement of non-HDL-cholesterol: Atherogenic cholesterol. Clin Invest Arterioscler. 2016 Nov - Dec; 28(6):265-270. doi: 10.1016/j.arteri.2016.05.002. Epub 2016 Sep 12.* Se trata de una revisión en la que a pesar de que el LDL es un objeto prioritario para la prevención de eventos cardiovasculares, el colesterol no HDL ha demostrado ser un excelente indicador de colesterol aterogénico y objetivo terapéutico primordial en la dislipemia aterogénica.

4. *Rana JS, Boekholdt SM, Kastelein JJ, Shah PK. The role of non-HDL cholesterol in risk stratification for coronary artery disease. Curr Atheroscler Rep. 2012 Apr; 14(2):130-4. doi: 10.1007/s11883-011-0224-x.* Se basa en una revisión de estudios tanto meta-análisis, como prospectivo, y panel de expertos en el que defiende la importancia del uso de colesterol no HDL como objetivo en la prevención de enfermedades coronarias.

5. *Ramasamy I. Update on the laboratory investigation of dyslipidemias. Clin Chim Acta. 2018 Apr; 479:103-125. doi: 10.1016/j.cca.2018.01.015. Epub 2018 Jan 11.* Es una revisión en la que analiza la evolución a nivel de



laboratorio clínico en la evaluación del riesgo cardiovascular, siendo el método rutinario más frecuente el LDL. Defiende la evidencia de alternativas emergentes utilizando biomarcadores como el colesterol no HDL, más nuevos en la práctica clínica más sencillos de medir y con muchas ventajas prácticas.

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN:**

La hipótesis es la siguiente: ¿Es el colesterol no HDL un buen predictor de eventos cardiovasculares en pacientes con factores de riesgo cardiovascular?

El objetivo general es recoger datos y analizar si el colesterol no-HDL actúa como buen factor predictor de eventos cardiovasculares en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.

Objetivos específicos:

- Estudiar a través de una muestra representativa de la población con colesterol no HDL elevado cómo influye en la aparición de eventos cardiovasculares.
- Plantear si existe relación y valorar la incidencia y prevalencia de eventos cardiovasculares en pacientes con elevación del colesterol no HDL.

## **3. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS:**

Al realizar esta búsqueda he hallado artículos publicados con diferentes tipos de estudios que respaldan el uso del colesterol no HDL como factor predictor de riesgo cardiovascular, algunos de ellos como algunos meta-análisis, uno de ellos en la publicación de Boekholdt SM et al<sup>7</sup> en el que se concluye que los niveles de colesterol no HDL presenta mayor fuerza de asociación con futuros eventos cardiovasculares que LDL y apoB entre pacientes tratados con estatinas, en un estudio de población prospectivo EPIC-Norfolk con 21.448 pacientes se objetivó que aquellos con niveles elevados de colesterol No HDL presentaron mayor riesgo de eventos CVs independientemente de los niveles de LDL y también se ha incluido como objetivo principal en el tercer Panel de Tratamiento para Adultos (ATP III)

del Programa Nacional de Educación sobre el colesterol de EEUU.<sup>3,9</sup> Además de éste existen otros estudios realizados de diversos tipos, casos y controles, o datos que provienen del Estudio de seguimiento del Programa de Clínicas de Investigación de Lípidos donde también refuerzan esta teoría.<sup>20</sup> Me parece un área de estudio de gran interés y creo que es muy útil en nuestro día a día a nivel laboral, puesto que a pesar de tener un buen control de los factores de riesgo siguen produciéndose en muchos adultos eventos cardiovasculares que aumentan la morbi-mortalidad en nuestro medio, por lo que es de gran utilidad el tener un factor que nos ayude con la predicción del riesgo cardiovascular, fácil de estudiar y medir, estando respaldado por resultados de varios ensayos clínicos y cuyo control puede generar beneficios adicionales y sustanciales respecto a otros factores ya utilizados a día de hoy. Es por todo esto, por lo que podría tratarse de un nuevo objetivo tanto preventivo como terapéutico a tener en cuenta e incluirlo en guías de práctica clínica en un futuro cuando se hayan realizado más estudios sobre este aspecto.

#### **4.- DISEÑO Y MÉTODOS:**

a) Tipo de diseño que se utilizara: se trata de un estudio observacional, prospectivo, de casos y controles y multicéntrico.

b) Población de estudio:

-Descripción de la muestra: De dos cupos de Atención Primaria de medio urbano de la Región de Murcia, ambos de 1500 pacientes, se toma una muestra de 371 sujetos. Se realiza una comparación de una muestra de población estudio con colesterol no HDL elevado frente a una muestra comparable de población general de control (ambos tendrán N=186).

-Criterios de inclusión y exclusión.

Inclusión:

1. Edad 40-80 años.
2. Colesterol no HDL elevado.
3. Factores de riesgo cardiovascular.

Exclusión:

1. Edad: Menores de 40 y mayores de 80 años.
2. Negación a realizar el estudio.

-Método de muestreo: Se realizará un muestreo aleatorizado y sistemático.

-Cálculo del tamaño de la muestra: En total serían unos 3000 sujetos a estudio (1500 por cada cupo) con un intervalo de confianza del 95%, una proporción esperada  $p=0.5$  (50%) y un margen de error del 5%. Obtenemos un tamaño muestral de 341, con 186 pacientes en casos y en controles. Se ha realizado a través del siguiente enlace web: <https://es.surveymonkey.com/mp/sample-size-calculator/>

- Procedencia de los sujetos: Se trata de pacientes procedentes de dos cupos que pertenecen a dos centros de salud diferentes cada uno perteneciente a un área de salud distinta, ambos de área urbana.

c) Método de recogida de datos:

- Entrevista con anamnesis detallada (antecedentes familiares, personales, tratamiento previos, o clínica), examen físico completo incluyendo tensión arterial, glucemia e IMC, escalas REGICOR para medir el riesgo cardiovascular en el momento del estudio y durante el mismo y pruebas complementarias que consisten en analítica con perfil glucémico y lipídico tanto al inicio como en controles y final de éste.

d) Variables:

-Definición de las variables.

Variables dependientes: Evento cardiovascular nuevo

Variables independientes: Edad, sexo, tensión arterial, glucemia, IMC, tratamiento hipolipemiantes, evento cardiovascular previo, triglicéridos, colesterol total, Col LDL, Col HDL, col no HDL y riesgo cardiovascular.

- Medición de las variables: Se realizara con OMI y OMI estadístico, si se precisara podríamos recurrir al programa informático hospitalario correspondiente, en este caso Selene, para la obtención de algún dato que no pudiéramos adquirir por medio de nuestro programa. Se van a codificar de la siguiente manera: Evento cardiovascular nuevo (0=No, 1=Si), Edad (40-49=0, 50-59=1, 60-69=2, 70-80=3), sexo (1=Mujer, 2= Hombre), tensión arterial (<140/90=0, 141-160/91-100=2, >161/>101=3), glucemia (<125=0, 126-140=1, >140=2), IMC(<18.5=0, 18.6-24,9=1, ,25-29.9=2, >30=3) tratamiento hipolipemiantes (0=No, 1=Si), evento cardiovascular previo previo(0=No, 1=Si), triglicéridos (<150=0, 151-199=1, >200=2), colesterol total (<200=0, 201-239=1, >240=2) Col LDL (<70=0, 70-100=1, 101-129=2, 130-189=3, >190= 4), Col HDL(<40=0, 41-50=2, >51=3), col no HDL(<100=0, 100-129=1, >130-159=2, >160=3) y riesgo cardiovascular (bajo=0, moderado=1, alto=2, muy alto=3).

e) Descripción de la intervención si la hubiera: Se trata de un estudio observacional en el que no se va a realizar intervención alguna.

f) Descripción del seguimiento si lo hubiera: Se va a realizar un seguimiento durante 10 años, aunque con controles periódicos espaciándolos según progresión de la siguiente manera: cada 3 meses entrevista para ver evolución y control analítico semestral los dos primero años y después entrevista semestral y analítica anual hasta el final del estudio, con el fin de evaluar la aparición de eventos cardiovasculares en ambos grupos de pacientes.

g) Estrategia de análisis estadístico: Los datos se gestionarán a través de Excel y SPSS. Primero se identificarán aquellos con colesterol no HDL elevado, y una vez obtenido el total, se irán seleccionando pacientes a través de un muestreo aleatorio sistemático, cada 4 pacientes (1 de N+4), comenzando al azar por el primero. Se hará de igual manera con el grupo control.

h) Estrategia de búsqueda: Realizando la siguiente pregunta PICO: ¿Es el colesterol no HDL un buen predictor de eventos cardiovasculares en pacientes con factores de riesgo cardiovascular en comparación con la población general?. La estrategia de búsqueda en la revisión bibliográfica se realizó con los siguientes términos MeSH: ((dyslipidemia) AND colesterol, hdl) AND predictive value of tests, utilizando diferentes bases de datos, principalmente Pubmed, UpToDate y The Cochane Library.

Los datos para llevar a cabo el estudio se extraerán a través de OMI (el programa informático de atención primaria en la región de Murcia) y Selene (programa informático hospitalario de la Región de Murcia) si fuera preciso.

#### **5.- CALENDARIO PREVISTO PARA EL ESTUDIO:**

Febrero 2018: Planificación del tema para realizar el protocolo y puesta en contacto con el tutor.

Marzo 2018: Revisión bibliográfica.

Abril 2018: Planificación de recogida de datos.

Mayo 2018: Recogida de datos y planificación del protocolo para realizar el estudio.

Junio-Julio 2018: Presentación del proyecto.

Agosto-Noviembre 2018: Recogida de pacientes para inicio del estudio.

Diciembre 2018-Febrero 2019: Información del estudio a participantes y entrevistas iniciales.

Marzo-Abril 2019: Solicitar analíticas de inicio, ver resultados y pasar escala REGICOR para valorar riesgo cardiovascular.

Junio-julio 2019: Entrevista de control

Septiembre-Octubre 2019: Control de evolución, analítica de control y ajuste de tratamiento si precisa.

Diciembre 2019-Enero 2020: Entrevista de control.

Marzo-Abril 2020: Control de evolución, analítica de control y ajuste de tratamiento si precisa.

Junio-Julio 2020: Entrevista de control.

Septiembre-Octubre 2020: Control de evolución, analítica de control y ajuste de tratamiento si precisa.

Diciembre 2020- Enero 2021: Entrevista de control.

Cada marzo-abril: Control de evolución, analítica de control y ajuste de tratamiento si precisa.

Cada septiembre-octubre: Entrevista de control.

Mayo 2028: Codificación y análisis de datos.

Junio 2028: Obtención de resultados y conclusiones.

## **6.- LIMITACIONES Y POSIBLES SEGOS:**

- No se extiende a la población general, se trata de una muestra representativa perteneciente a 2 cupos de Atención Primaria.
- Sesgo de información (falta de cumplimentación en OMI).
- Pérdida de pacientes (por abandono, fallecimiento o cambio de cupo).
- Dificultad para localizar pacientes (algunos no acuden a consulta o cambian datos personales como teléfono o domicilio sin avisar).

- Prescripción de fármacos o diagnóstico por otro especialista (no aporte de informes o no acudir a consultas posteriores).

## **7.--PROBLEMAS ETICOS.**

a. Modelo de Consentimiento informado: Anexo III.

b. Ley de protección de datos:

-Convenio de Oviedo para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respeto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina, hecho en Oviedo el 4 de Abril de 1997, ratificado con su publicación en el BOE el 20 de Octubre de 1999.

-Ley 14/2007, de 3 de Julio, de Investigación Biomédica.

-Decreto nº 58/1998, por el que se regulan los Comités Éticos de Investigación Clínica en la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia.

-Ley 41/2002, de 14 de Noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

-Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de datos de carácter personal.

- Real Decreto 1720/2007, de 21 de Diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

## **8.- CRONOGRAMA Y ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO:**

A) CRONOGRAMA: Primero se realizara el protocolo del proyecto de investigación, una vez aceptado, se llevara a cabo la búsqueda de pacientes en el sistema informático, y a través del muestreo aleatorizado sistemático se seleccionarán aquellos a participar en el mismo. Posteriormente se contactará con ellos vía telefónica, se les informará brevemente del proyecto y se les citará en consulta para ampliar información y aceptar o rechazar su participación a través de un

consentimiento informado. Una vez obtenidos todos los pacientes para el estudio, se les citará para entrevista inicial, anamnesis y exploración física detallada y solicitud de analítica con perfiles glucémicos y lipídico. Se les realizara un seguimiento periódico, durante los dos primeros años, entrevista y exploración física trimestral y analítica semestral, con ajustes de tratamiento si precisan. Los últimos 8 años de seguimiento las entrevistas de control serán semestrales mientras que la analítica se hará de forma anual, evaluando en todas ellas si ha existido algún evento cardiovascular durante el proceso y valorando el riesgo cardiovascular del paciente en ese momento, tratamiento y situación clínica.

#### **B) ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO:**

-Personal que participara en el estudio y cuál es su responsabilidad:

En el estudio participaran tanto los pacientes de ambos cupos, como enfermería y el médico de familia correspondiente de cada uno de ellos.

-Instalaciones, instrumentación si fuera necesario:

Será necesario el uso de la consulta tanto del médico de familia como del enfermero/a de atención primaria en el centro de salud correspondiente y el laboratorio al que se envíen las muestras que suele ser el mismo del que depende el propio centro.

#### **9.- PRESUPUESTO ECONÓMICO:**

No supondría ningún gasto adicional a la hora de realizar el estudio.



## 10. - BIBLIOGRAFIA (Max 20 citas bibliográficas):

1. Salim S, Virani S. Non-HDL cholesterol as a metric of good quality of care: opportunities and challenges. *Tex Heart Inst J*. 2011; 38(2):160-2.
2. Zhang Y, Wu NQ, Li S, Zhu CG, Guo YL, Qing P, et al. Non-HDL-C is a Better Predictor for the Severity of Coronary Atherosclerosis Compared with LDL-C. *Heart Lung Circ*. 2016 Oct; 25(10):975-81. doi: 10.1016/j.hlc.2016.04.025.
3. Rana JS, Boekholdt SM, Kastelein JJ, Shah PK. The role of non-HDL cholesterol in risk stratification for coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2012 Apr; 14(2):130-4. doi: 10.1007/s11883-011-0224-x.
4. Hermans MP, Sacks FM, Ahn SA, Rousseau MF. Non-HDL-cholesterol as valid surrogate to apolipoprotein B100 measurement in diabetes: Discriminant Ratio and unbiased equivalence. *Cardiovasc Diabetol*. 2011 Feb 28; 10:20. doi: 10.1186/1475-2840-10-20.
5. Grundy SM. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as potential risk predictor and therapy target. *Arch Intern Med*. 2001 Jun 11; 161(11):1379-80.
6. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, Whiteman MK, Langenberg P, Bachorik PS, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med*. 2001 Jun 11; 161(11):1413-9.
7. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and lipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA*. 2012 Mar 28; 307 (12): 1302-9. doi:10.1001/jama.2012.366.
8. Millán J, Hernández-Mijares A, Ascaso JF, Blasco M, Brea A, Díaz Á et al. The real measurement of non-HDL-cholesterol: Atherogenic cholesterol. *Clin Investig Arterioscler*. 2016 Nov - Dec; 28(6):265-270. doi: 10.1016/j.arteri.2016.05.002. Epub 2016 Sep 12.

9. Kosmas CE, Martínez I, Sourlas A, Bouza KV, Campos FN, Torres V et al. High-density lipoprotein (HDL) functionality and its relevance to atherosclerotic cardiovascular disease. *Drugs Context*. 2018 Mar 28; 7:212525. doi: 10.7573/dic.212525. eCollection 2018. Review.
10. Zhang GM, Bai SM, Zhang GM, Ma XB, Goyal H. A Novel Method for Estimating Low-Density Lipoprotein (LDL) Levels: Total Cholesterol and Non-High-Density Lipoprotein (HDL) Can Be Used to Predict Abnormal LDL Level in an Apparently Healthy Population. *Med Sci Monit*. 2018 Mar 22;24:1688-1692.
11. Kilgore M, Muntner P, Woolley JM, Sharma P, Bittner V, Rosenson RS. Discordance between high non-HDL cholesterol and high LDL-cholesterol among US adults. *J Clin Lipidol*. 2014 Jan-Feb; 8(1):86-93. doi: 10.1016/j.jacl.2013.11.001. Epub 2013 Nov 8.
12. Carbayo Herencia JA, Simarro Rueda M, Palazón Bru A, Molina Escribano F, Ponce García I, Artigao Ródenas LM et al. Todos en nombre del Grupo de Enfermedades Vasculares de Albacete (GEVA). Evaluation of non-HDL cholesterol as a predictor of non-fatal cardiovascular events in a prospective population cohort. *Clin Investig Arterioscler*. 2018 Mar - Apr; 30(2):64-71. doi: 10.1016/j.arteri.2017.10.003. Epub 2018 Feb 1.
13. Ramasamy I. Update on the laboratory investigation of dyslipidemias. *Clin Chim Acta*. 2018 Apr; 479:103-125. doi: 10.1016/j.cca.2018.01.015. Epub 2018 Jan 11.
14. Goswami DS, Manohar TP. Cardiometabolic Risk Factors in Acute Coronary Syndrome with Special Reference to Non-HDLCholesterol. *J Assoc Physicians India*. 2017 Oct; 65(10):30-36.
15. Wongcharoen W, Sutthiwutthichai S, Gunaparn S, Phrommintikul A. Is non-HDL-cholesterol a better predictor of long-term outcome in patients after acute myocardial infarction compared to LDL-cholesterol? : a retrospective study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017 Jan 5; 17(1):10. doi: 10.1186/s12872-016-0450-9.

16. Brea Hernando AJ. Therapeutic targets in the treatment of dyslipidemia: HDL and non-HDL cholesterol. *Clin Investig Arterioscler*. 2014 Jul; 26 Suppl 1:3-6. doi: 10.1016/S0214-9168(14)70018-X.
17. Lu D, Li P, Zhou Y, Xu X, Zhang H, Liu L et al. Association between serum non-high-density lipoprotein cholesterol and cognitive impairment in patients with acute ischemic stroke. *BMC Neurol*. 2016 Aug 26; 16(1):154. doi: 10.1186/s12883-016-0668-2.
18. Zhu CG, Zhang Y, Xu RX, Li S, Wu NQ, Guo YL et al. Circulating non-HDL-C levels were more relevant to atherogenic lipoprotein subfractions compared with LDL-C in patients with stable coronary artery disease. *J Clin Lipidol*. 2015 Nov-Dec; 9(6):794-800. doi: 10.1016/j.jacl.2015.08.010. Epub 2015 Sep 3.
19. Nasser M Al-Daghri, Omar S Al-Attas, and Khalid Al-Rubeaan. The atherogenic and metabolic impact of non-HDL cholesterol versus other lipid sub-components among non-diabetic and diabetic Saudis. *Lipids Health Dis*. 2007 Apr 4. ; 6: 9. doi: 10.1186/1476-511X-6-9.
20. Miller M, Ginsberg HN, Schaefer EJ. Relative atherogenicity and predictive value of non-high-density lipoprotein cholesterol for coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2008 Apr 1; 101(7):1003-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.11.046.

## 11. ANEXOS:

### I. TABLA 1: EQUIVALENCIAS COLESTEROL LDL Y COLESTEROL NO HDL

c-LDL (mg/dL)	apoB (mg/dL)	c-no-HDL (mg/dL)
< 70	< 80	< 100
< 100	< 90	< 130
< 115	< 100	< 145
< 130	< 110	< 160
< 160	< 120	< 190

### II. TABLA 2: ANÁLISIS COMPARATIVO DE COLESTEROL NO HDL Y LDL.

Rasgo	c-LDL	apoB	c-no-HDL
Predictor de riesgo CV	+	+++	++
Ligado a aterogenicidad	++	+++	++
Independiente de triglicéridos	+	+	+++
Objetivo en tratamiento con estatinas	+++	+	++
Marcador de colesterol aterogénico	++	+	+++
Factibilidad	++	+	+++

Millán J, Hernández-Mijares A, Ascaso JF, Blasco M, Brea A, Díaz Á et al. The real measurement of non-HDL-cholesterol: Atherogenic cholesterol. *Clin Investig Arterioscler.* 2016 Nov - Dec; 28(6):265-270.

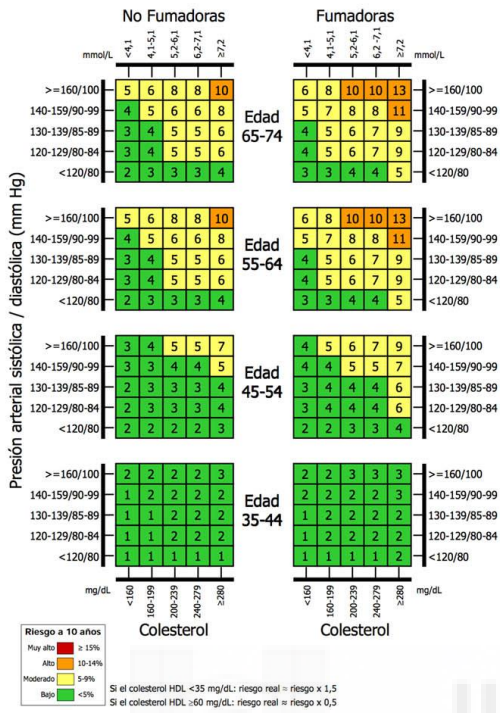
### III. IMAGEN 1: CLASIFICACIÓN DE LIPOPROTEÍNAS.



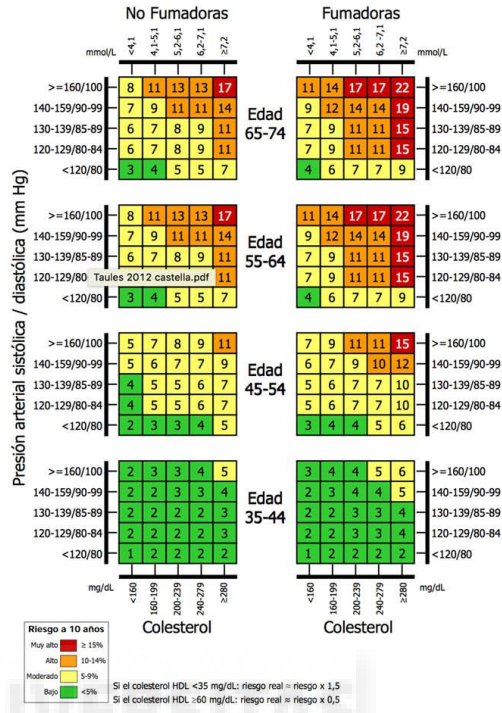
Castillo M. Bioscentia UDCA. Disponible en página web: <https://bioscientia.jimdo.com/bioqu%C3%ADmica/diapositivas-y-videos/metabolismo-de-l%C3%ADpidos/>

# IV. TABLAS REGICOR

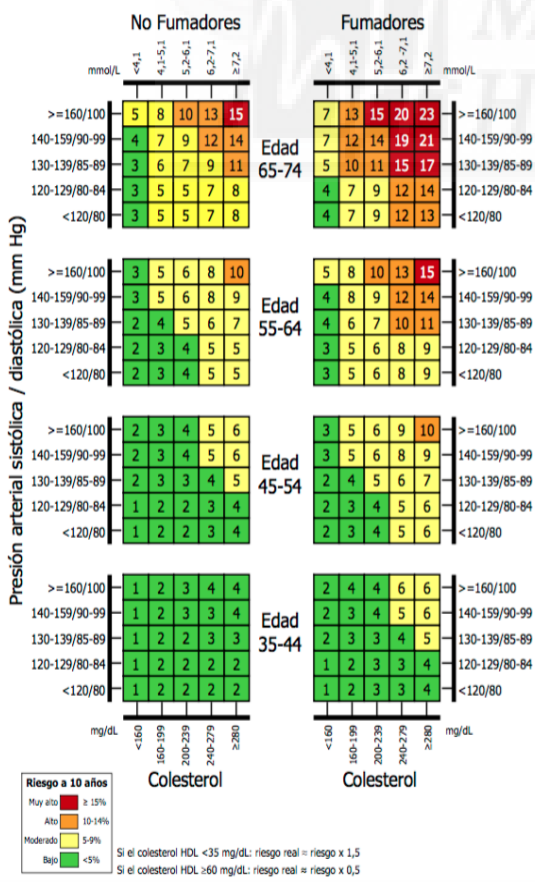
## Mujeres sin diabetes



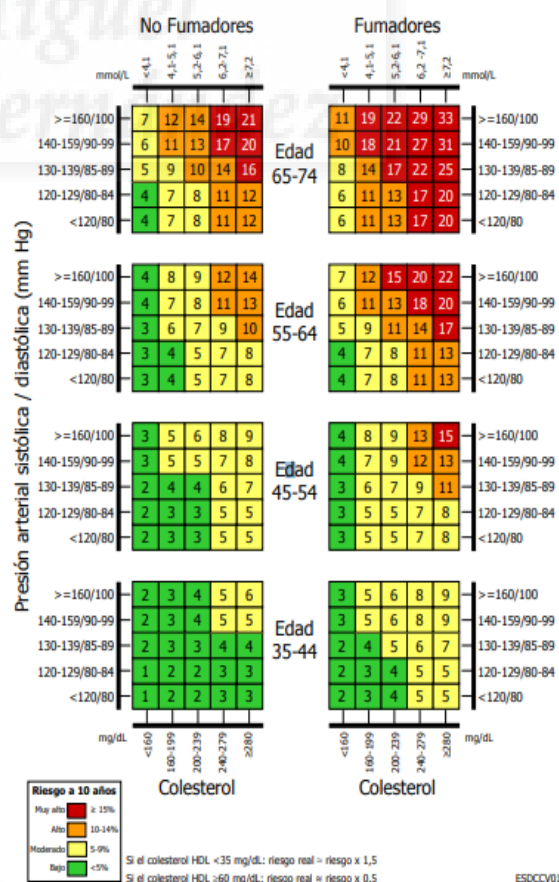
## Mujeres con diabetes



## Hombres sin diabetes



## Hombres con diabetes



## V. CONSENTIMIENTO INFORMADO

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

**TÍTULO:** COLESTEROL NO-HDL COMO FACTOR PREDICTOR DE RIESGO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES.

He leído y entiendo la información al paciente de este estudio.  
Mi médico ha respondido a todas mis preguntas sobre el estudio.  
He tenido tiempo suficiente para considerar mi participación en este estudio y soy consciente de que la participación en este estudio es totalmente voluntaria.

Sé que puedo tomar la decisión de abandonar mi participación comunicándoselo a mi médico:

- Cuando yo quiera.
- Sin tener que dar ninguna explicación.
- Sin que afecte a mi cuidado médico.

Entiendo y acepto que mis datos se recogerán a partir de mis registros médicos, utilizados y transformados (de forma manual y por ordenador) por los investigadores del estudio o por cualquier otra parte designada que esté involucrada en el estudio (médicos, autoridades reguladoras, comités de ética).  
Se mantendrá la confidencialidad de los datos facilitados y no se utilizarán en las publicaciones mi nombre ni otras características identificativas.

Autorizo a mi(s) médico(s) y a la institución facilitar la información imprescindible sobre mí que sea necesaria para realizar el presente estudio.

He hablado con:.....

(Nombre y Apellidos del investigador)

Doy libremente mi consentimiento a participar en este estudio.

Nombre del Paciente	Firma del paciente	Fecha
---------------------	--------------------	-------

Nombre del Investigador/ Delegado	Firma del Investigador/	Fecha
--------------------------------------	-------------------------	-------

## **HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE:**

### **Título: COLESTEROL NO-HDL COMO FACTOR PREDICTOR DE RIESGO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES INVITACIÓN:**

Estimado paciente, se le ha invitado a participar en el siguiente estudio en el que se pretende valorar el uso del colesterol no HDL como factor predictor de eventos cardiovasculares.

Es importante que usted lea y entienda las siguientes instrucciones, antes de firmar este documento dando su consentimiento a participar en este estudio.

La participación en este estudio es voluntaria y su posible negativa a participar no afectaría, en ninguna manera, a su atención sanitaria. Así mismo, y en caso de aceptar participar, podrá retirarse en cualquier momento, ni tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en su atención sanitaria.

### **ANTECEDENTES DEL ESTUDIO:**

Las enfermedades cardiovasculares son una causa de morbi-mortalidad muy frecuente en nuestro medio y uno de los agentes causantes es la dislipemia aterogénica. Ésta, se relaciona con una disminución de HDL y una elevación de LDL y lipoproteínas ricas en TG y VLDL. Desde hace tiempo el objetivo terapéutico y de prevención cardiovascular se basa en el control de las cifras de LDL, pero se han observado casos de pacientes con eventos cardiovasculares a pesar de tener dichas cifras dentro de rango terapéutico, hablando en estos casos de riesgo cardiovascular residual. Es por esto que el colesterol no HDL se está convirtiendo en un área de estudio, ya que en muchas ocasiones con el LDL se infraestima el riesgo al no contener todas las lipoproteínas aterogénicas. En la actualidad se están realizando múltiples estudios y existen más evidencias de que el colesterol no HDL (que incluye LDL y fracciones de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y muy baja (VLDL)), es un buen indicador como factor predictor de riesgo cardiovascular.

### **OBJETIVOS DEL ESTUDIO:**

El objetivo general es recoger datos y analizar si el colesterol no-HDL actúa como buen factor predictor de eventos cardiovasculares en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.

#### Objetivos específicos:

-Estudiar a través de una muestra representativa de la población con colesterol no HDL elevado cómo influye en la aparición de eventos cardiovasculares.

-Plantear si existe relación y valorar la incidencia y prevalencia de eventos cardiovasculares en pacientes con elevación del colesterol no HDL.

### **DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Su médico verificará que cumple con todos los requisitos para ser incluido en el estudio.

Se trata de un estudio donde se realiza un estudio observacional prospectivo.

Para la realización de este estudio se ha estimado que se precisa un muestra poblacional de 371 pacientes, perteneciendo a cada grupo 186. Los pacientes que se incluirán en el estudio serán aquellos que presenten en datos analíticos un colesterol no HDL elevado, frente a un grupo control de la población general, ambos con el mismo número de sujetos. Se realizará una consulta con todos los pacientes que incluirá:

1- Recogida de datos, con historia clínica, antecedentes familiares y personales y exploración física con IMC, tensión arterial u glucemia.

2- Se obtendrá una muestra de sangre para la realización de un análisis general con perfiles glucémico y lipídico.

Con dicha información se comentarán los resultados con los pacientes y se harán las recomendaciones oportunas (a criterio del médico).

3- Por otra parte, se les realizará los siguientes procedimientos:

- Escala REGICOR (para valoración del riesgo cardiovascular).

4- Finalmente, el paciente autorizará los controles periódicos siguientes: durante los dos primeros años, entrevista y exploración física trimestral y analítica semestral, con ajustes de tratamiento si precisan. Los últimos 8 años de seguimiento las entrevistas de control serán semestrales mientras que la analítica se hará de forma anual, para conocer el estado de salud del mismo, así como saber también si ha habido algún reingreso hospitalario a causa de su enfermedad cardiovascular.

#### **CONFIDENCIALIDAD DE LA INFORMACIÓN:**

Si usted se compromete a participar en este estudio se recogerá información personal de su historial médico. Estos datos serán usados y procesados por los investigadores designados que trabajan en este estudio. No obstante, no se registrará su nombre, por lo que nadie sabrá que la información se refiere a usted ni se podrá averiguar su identidad.

Serán datos recogidos con fines exclusivos de investigación y la base de datos se conservará durante al menos 15 años de acuerdo con la legislación de las Autoridades Sanitarias.

Le garantizamos que se mantendrá su identidad en secreto durante estos procedimientos. Si usted decide participar y, más tarde desea retirarse, toda la información respecto a su participación será eliminada de la base de datos.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de los datos de carácter personal.

De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

#### **POSIBLES BENEFICIOS Y MOLESTIAS**

Por su participación en este estudio no obtendrá beneficios a muy corto plazo o inmediatos, pero con los datos que se pueden adquirir se puede obtener un mayor conocimiento y posibles mejoras en los tratamientos de



pacientes como usted; tampoco presentará ningún riesgo asociado. Se realizará una extracción de 10 ml de sangre venosa mediante las técnicas habituales. Esta extracción se intentara realizar coincidiendo con la rutina habitual de su visita de seguimiento para evitarle una punción venosa y el riesgo que ello conlleva.

**COMPENSACIÓN POR SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO:**

No se ofrecerá ninguna compensación económica por participar en el estudio, pero su participación tampoco le supondrá a usted ningún coste adicional.

**SEGURO:**

Al tratarse de un estudio observacional y no de intervención no se precisa ningún tipo de póliza de seguros para cubrir daños y perjuicios.

**PROBLEMAS O PREGUNTAS:**

En caso de que tenga más preguntas sobre el estudio, puede contactar con su médico en los siguientes números de teléfono:

Nombre:

---

Teléfono:

---

**Muchas gracias por molestarse en leer esta hoja de información.  
Si está de acuerdo en participar en este estudio, se le entregará  
Una copia de esta hoja y del formulario de consentimiento informado**

