

Correlación entre las razones apolipoproteína B/apolipoproteína A1 y colesterol total/colesterol-HDL en una población saludable: ¿debería actualizarse el índice de Castelli?

DANIEL A. SINIAWSKI^{MTSAC, 1}, WALTER MASSON^{MTSAC, 1}, PATRICIA SORROCHE¹, LILIANA CASAÑAS¹, JUAN KRAUSS^{MTSAC, 1}, ARTURO CAGIDE^{MTSAC, 1}

Recibido: 07/05/2010

Aceptado: 18/06/2010

Dirección para separatas:

Dr. Daniel A. Siniawski
Clínica de Lípidos
Servicio de Cardiología - Hospital
Italiano de Buenos Aires
Gascón 450
(C1181ACH) CABA
e-mail:
daniel.siniawski@hospitalitaliano.org.ar

RESUMEN

Introducción

La razón colesterol total/colesterol-HDL (rCT/HDL) fue propuesta como marcador de riesgo coronario hace aproximadamente 25 años por el Dr. William Castelli y la meta sugerida fue $< 4,5$. El estudio INTERHEART demostró que la rApoB/ApoA es un predictor de eventos cardiovasculares superior a la rCT/HDL. Muchos laboratorios de nuestro país no disponen de la tecnología para medir apolipoproteínas con precisión.

Objetivos

Determinar valores de rCT/C-HDL o índice de Castelli (IC) correspondientes al decil 1 de la rApoB/ApoA (0,43, *odds ratio* 1) del estudio INTERHEART, identificar el punto de corte óptimo (PCO) del IC que discrimine entre sujetos con una rApoB/ApoA $\leq 0,43$ y $> 0,43$ y proponer una meta actualizada del IC.

Material y métodos

Los niveles de apolipoproteínas se midieron por inmunonefelometría en muestras obtenidas de donantes de sangre. Se confeccionaron modelos de regresión lineal simple para examinar la relación entre las razones ApoB/ApoA y CT/HDL. Se efectuó un análisis ROC para evaluar la precisión del IC para discriminar entre sujetos con rApoB/ApoA $\leq 0,43$ y $> 0,43$. Los sujetos con hipertensión, enfermedad vascular, diabetes o tratados con hipolipemiantes fueron excluidos.

Resultados

Se incluyeron 283 sujetos, 64% hombres, 31% fumadores. Características generales (media $\pm$ DE): edad $41,8 \pm 14$ años, IMC $26,2 \pm 4$, CT $199,5 \pm 48$ mg/dl, HDL 49 ± 13 mg/dl, IC $4,31 \pm 1,3$, ApoB $95,2 \pm 28$ mg/dl, ApoA $157,4 \pm 32$ mg/dl, rApoB/ApoA $0,62 \pm 0,21$. En la población total, la correlación entre la rApoB/ApoA y el IC fue de 0,90 y la rApoB/ApoA de 0,43 correspondió a un IC de 3,22. El área bajo la curva ROC del IC para discriminar entre sujetos con una rApoB/ApoA $\leq 0,43$ y $> 0,43$ fue de 0,936 (IC 95% 0,897-0,975) y el PCO fue de 3,238.

Conclusión

Estos resultados sugieren que la meta del IC se debería revisar y actualizar a $< 3,25$.

REV ARGENT CARDIOL 2011;79:XX-XX.

Palabras clave >

Índice de Castelli - Apolipoproteínas - Riesgo

Abreviaturas >

ApoA	Apolipoproteína A1	PCO	Punto de corte óptimo
ApoB	Apolipoproteína B100	PT	Población total
C-HDL	Colesterol de lipoproteínas de alta densidad	rApoB/ApoA	Razón ApoB/ApoA
CT	Colesterol total	rCT/C-HDL	Razón CT/C-HDL
DE	Desviación estándar	ROC	Receiver operating characteristic
IC	Índice de Castelli	VPN	Valor predictivo negativo
IM	Infarto de miocardio	VPP	Valor predictivo positivo
IMC	Índice de masa corporal		

INTRODUCCIÓN

Hace 25 años, en un análisis preliminar del estudio Framingham, el Dr. William Castelli refirió que la razón colesterol total/colecsterol de lipoproteínas de alta densidad (rCT/C-HDL) o índice de Castelli (IC) era un excelente predictor de riesgo coronario y sugirió una meta $< 4,5$ y la indicación de tratamiento hipolipemiante ante valores mayores. (1)

La concentración plasmática de apolipoproteína B (ApoB) permite estimar el número total de partículas aterogénicas. La apolipoproteína A1 (ApoA) es la proteína más importante del C-HDL y tiene una función crítica en el transporte inverso del ccolesterol. (2)

Diversos estudios demostraron el valor pronóstico independiente de la razón ApoB/ApoA (rApoB/ApoA), superando a los marcadores lipídicos convencionales. (3-6) La rApoB/ApoA y el IC son indicadores del balance entre las lipoproteínas proaterogénicas y antiaterogénicas. En el estudio INTERHEART, la asociación entre la rApoB/ApoA y el riesgo de infarto de miocardio fue sustancialmente mayor que la observada con el IC. En este estudio caso-control, la mediana del decil de la rApoB/ApoA asociado con el menor riesgo de infarto de miocardio (IM) (decil 1, *odds ratio* 1) correspondió a un valor de 0,43. (7)

Muchos laboratorios no disponen de la técnica para medir apolipoproteínas o no cuentan con una metodología precisa. (8, 9) La medición del CT y del C-HDL es relativamente sencilla y de menor costo; sin embargo, como se comentó previamente, el valor de referencia de la rCT/C-HDL sugerido por el Dr. Castelli en 1985 no fue actualizado.

Los objetivos de nuestro estudio fueron determinar en una población saludable de la Argentina el valor de la rCT/C-HDL correspondiente al decil 1 de la rApoB/ApoA del estudio INTERHEART, identificar el punto de corte óptimo (PCO) que discrimine entre sujetos con una rCT/C-HDL $\leq 0,43$ o $> 0,43$ y finalmente proponer una meta actualizada del IC.

MATERIAL Y MÉTODOS

La muestra se obtuvo en forma no probabilística, consecutiva en el servicio de Hemoterapia del Hospital Italiano de Buenos Aires. Los sujetos llenaron una ficha con datos clínicos básicos (edad, sexo, peso, talla, tratamiento con medicamentos y antecedentes de tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus o enfermedad cardiovascular previa). De dichas muestras y en forma anónima se obtuvo una fracción de sangre para realizar las mediciones lipídicas.

Criterio de inclusión: cualquier sujeto que concurriera al servicio de hemoterapia para donar sangre.

Criterios de exclusión: 1) enfermedad cardiovascular previa (infarto agudo de miocardio, angina inestable, angina crónica estable, cirugía de revascularización miocárdica, angioplastia coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, enfermedad de la aorta o cualquiera de sus ramas), 2) antecedentes personales de diabetes mellitus o de hipertensión arterial, 3) tratamiento hipolipemiante previo. Los niveles de apolipoproteínas se midieron por inmunonefelometría cinética (IMMAGE® Immunochemistry System)

y el nivel de CT por el método punto final enzimático. El nivel de C-HDL se obtuvo por el método enzimático directo. Los coeficientes de variación interensayo e intraensayo correspondientes a los métodos de medición utilizados fueron los siguientes: CT (2% y 1%), C-HDL (2% y 1%), ApoB (5,5% y 4%) y ApoA-1 (4,5% y 4%). Los valores de lipoproteínas y apolipoproteínas se expresaron en mg/dl.

Análisis estadístico

Se confeccionaron cuatro modelos de regresión lineal simple para evaluar las correlaciones entre la rApoB/ApoA y el IC: 1) en la población total (PT), 2) en la subpoblación de muy bajo riesgo, compuesta por sujetos no tabaquistas con un índice de masa corporal < 25 , 3) en hombres y 4) en mujeres. Posteriormente se determinaron los valores de IC que correspondían en cada modelo a la rApoB/ApoA de 0,43. Se analizaron los supuestos de linealidad, homocedasticidad y normalidad.

Se efectuó un análisis ROC (receiver operating characteristic). Se calculó el área bajo la curva con el objeto de evaluar la precisión de la rCT/C-HDL para discriminar entre sujetos con rApoB/ApoA $\leq 0,43$ o $> 0,43$. Con el fin de determinar el PCO del IC se utilizaron dos métodos: 1) el punto de la curva ROC más cercano al punto (0,1) del gráfico (punto c*) y 2) el índice de Younden, que corresponde a la máxima distancia vertical entre la curva ROC y la línea de chance estadística (punto cJ) (Tabla 1*, Figura 1). (10, 11) Se calcularon la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN). Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

El estudio se realizó siguiendo las recomendaciones en investigación médica sugeridas por la Declaración de Helsinki, las Guías de Buenas Prácticas Clínicas y las normativas del Comité de Ética local.

RESULTADOS

Se reclutaron 283 sujetos. La edad (media $\pm$ DE) fue de $41,9 \pm 14$ años, el 64% pertenecía al sexo masculino. El índice de masa corporal (IMC) (media $\pm$ DE) fue de $26,2 \pm 4$ y la prevalencia de tabaquismo fue del 31%. El 82,3% de la población tenía una rApoB/ApoA $> 0,43$.

Los niveles plasmáticos medios en la población total fueron los siguientes (media $\pm$ DE): colesterol total $199,5 \pm 48$ mg/dl, C-HDL 49 ± 13 mg/dl, triglicéridos $107,2 \pm 78$ mg/dl, IC $4,3 \pm 1,3$, ApoB $95,2 \pm 28$ mg/dl, ApoA1 $157,4 \pm 32$ mg/dl y rApoB/ApoA $0,62 \pm 0,21$. La subpoblación de muy bajo riesgo estaba conformada por 86 sujetos no fumadores (55% hombres), con una edad media de $39,5 \pm 15$ años e IMC de $22,7 \pm 2$. Los valores de CT, triglicéridos, ApoB, IC y rApoB/ApoA fueron menores que los de la PT ($191,02 \pm 40$, $82,9 \pm 40$, $86,3 \pm 26$, $3,8 \pm 1,2$ y $0,55 \pm 0,19$, respectivamente), mientras que los niveles de C-HDL y ApoA resultaron mayores ($53,6 \pm 15$ y 165 ± 37 mg/dl, respectivamente).

Las correlaciones entre la rApoB/ApoA y el IC mostraron diferencias mínimas con valores de r, que oscilaron entre 0,88 y 0,91 (Tabla 2). En los modelos de regresión lineal, la rApoB/ApoA de 0,43 correspondió a índices de Castelli de 3,22, 3,17, 3,32 y 3,12 en la PT, en la subpoblación de muy bajo riesgo, en hombres y en mujeres, respectivamente (Tabla 2, Figura 2).

* Disponible en la versión online <http://www.sac.org.ar/web/revista-argentina-de-cardiologia>

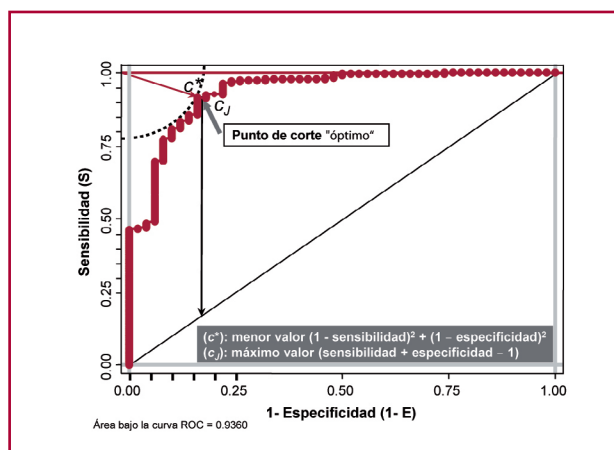


Fig. 1. Metodología y fórmulas utilizadas en el estudio para la determinación del punto de corte óptimo. c^* es el punto determinado por el radio más corto entre el punto 0,1 y la curva ROC (flecha roja). c_J es el punto determinado por la máxima distancia vertical entre la curva ROC y la línea de chance.

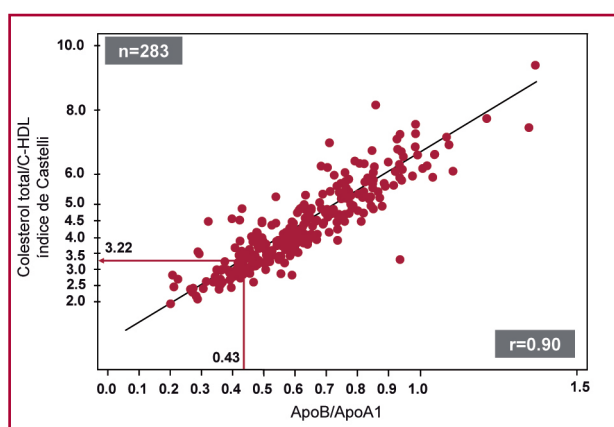


Fig. 2. Correlación entre la $rApoB/ApoA$ y el IC en la población total. En el análisis de regresión lineal simple, la $rApoB/ApoA$ de 0,43 correspondió a un IC de 3,22.

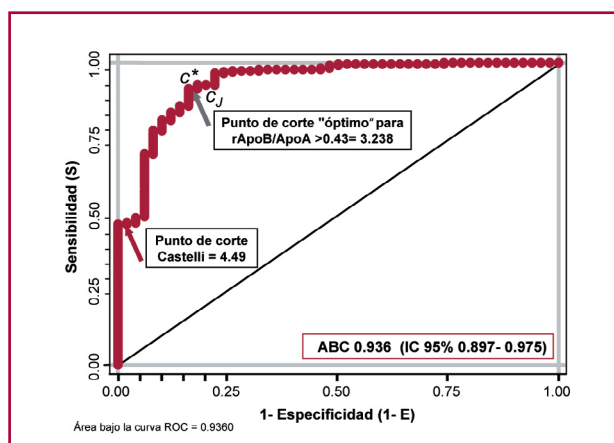


Fig. 3. Área bajo la curva (ABC) ROC del índice de Castelli para discriminar entre sujetos con una $rApoB/ApoA$ 0,43 o $> 0,43$. La flecha gris indica la ubicación del punto de corte óptimo en la curva (c^* y c_J). La flecha roja muestra la ubicación del punto de corte histórico.

Tabla 2. Correlaciones entre las razones $ApoB/ApoA$ y $CT/C-HDL$, ecuaciones de los modelos de regresión lineal y valores del índice de Castelli ($rCT/C-HDL$) que correspondieron a una $rApoB/ApoA$ de 0,43.

	Correlación $rApoB/ApoA$ - $rCT/C-HDL$	Ecuación de regresión lineal ($rCT/C-HDL$)	$rCT/C-HDL$ ($Apo B/Apo$ $A = 0,43$)
Población total	$r = 0,90$	$0,824 + 5,576 x$ $Apo B/Apo A$	3,22
Subpoblación de muy bajo riesgo	$r = 0,91$	$0,803 + 5,498 x$ $Apo B/Apo A$	3,17
Hombres	$r = 0,88$	$0,979 + 5,439 x$ $Apo B/Apo A$	3,32
Mujeres	$r = 0,90$	$0,758 + 5,486 x$ $Apo B/Apo A$	3,12

El área bajo la curva ROC del IC para discriminar entre sujetos con una $rApoB/ApoA \leq 0,43$ o $> 0,43$ fue de 0,936 (IC 95% 0,897-0,975). El valor del PCO determinado por la menor distancia con el punto 0,1 y por el índice de Younden fue de 3,238 (Figura 3).

La sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN del IC de 3,24 para identificar a pacientes con una $rApoB/ApoA > 0,43$ fueron del 91%, 84%, 96% y 68%, respectivamente (Figura 4 A). Cuando se efectuó un análisis similar con el punto de corte histórico de 4,5, los resultados fueron del 47%, 96%, 98% y 28% (Figura 4 B).

Se evaluó un punto de corte exploratorio de 3,03 y se observó un aumento en la sensibilidad y en el VPN (97% y 83%, respectivamente), pero con una especificidad menor (78%) (Figura 4 C).

DISCUSIÓN

Las guías de prevención cardiovascular recomiendan metas intensivas para los pacientes con riesgo elevado y muy elevado. En la práctica clínica pueden identificarse con bastante facilidad, simplemente a través de la historia clínica o explorando los factores de riesgo convencionales. (12, 13)

Sin embargo, aproximadamente el 80% de los eventos cardiovasculares se producen en individuos con un riesgo basal menor, lo que genera dificultades en la toma de decisiones en el consultorio en la planificación de estrategias poblacionales. (14, 15) El puntaje de Framingham es incapaz de identificar a sujetos con riesgo vascular elevado entre hombres menores de 40 años y clasifica de riesgo cardiovascular bajo a la mayoría de las mujeres menores de 70 años. (15-17) Por lo tanto, discriminar entre individuos con riesgo muy bajo ($< 6\%$) o riesgo bajo-moderado (6-20%) de sufrir eventos coronarios podría mejorar la costo-efectividad en prevención primaria. Todavía existen controversias sobre

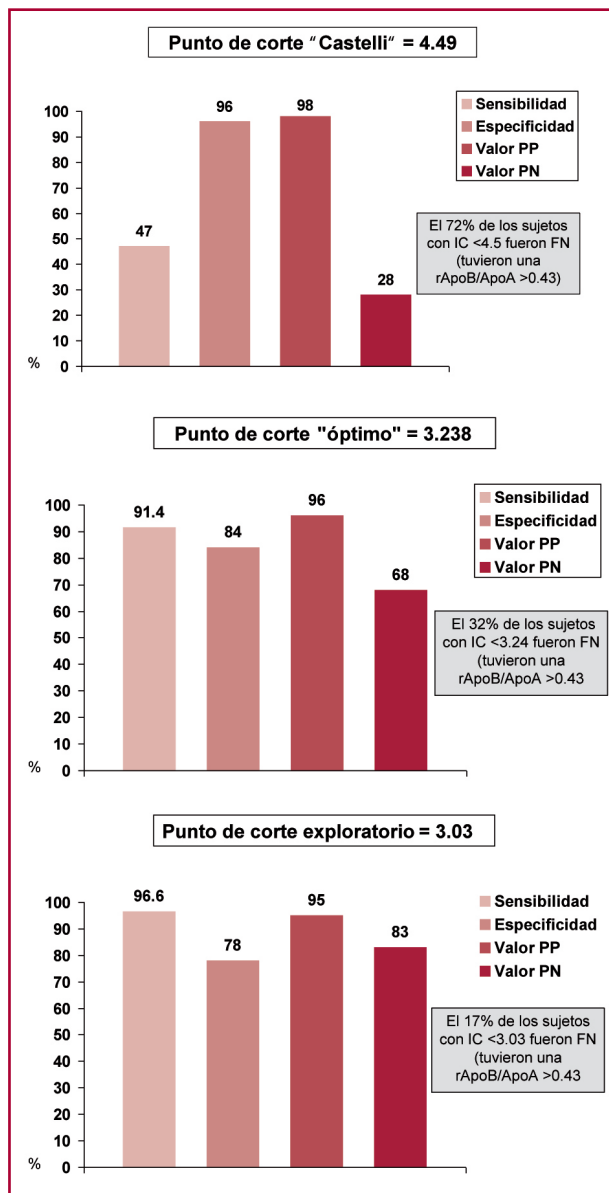


Fig. 4. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (PP) y valor predictivo negativo (PN) del IC para identificar a individuos con una rApoB/ApoA > 0,43. A. Punto de corte histórico (4,5). B. Punto de corte óptimo (3,24). C. Punto de corte exploratorio (3,03).

la elección del marcador lipídico "ideal" como objetivo de tratamiento y la meta óptima a lograr.

En este escenario, estudios y consensos recientes propusieron a la rApoB/ApoA como el mejor predictor lipídico de eventos cardiovasculares. (3-6) El nivel plasmático de ApoB es un indicador del número total de partículas aterogénicas, mientras que la ApoA está involucrada en el transporte inverso del colesterol participando en la conformación de la HDL naciente o prebeta HDL, pero además tiene propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. (18) Por lo tanto, la rApoB/ApoA refleja el balance proaterogénico/antiaterogénico plasmático. (2, 7)

En el subanálisis lipídico del estudio INTERHEART, la mediana del decil 1 de la rApoB/ApoA asociado con el menor riesgo de infarto de miocardio (*odds ratio* 1) correspondió a 0,43 y se observó un incremento gradual y progresivo del riesgo con deciles crecientes de esta razón. (7) En un trabajo reciente de nuestro grupo describimos la distribución de apolipoproteínas en una población saludable de nuestro medio. En este estudio, el percentil 20 de la rApoB/ApoA correspondió a 0,46, valor muy cercano al decil 1 del estudio INTERHEART. (19)

Hace 25 años, el Dr. William Castelli recomendó una meta de rCT/HDL < 4,5, valor que se continúa aplicando en la actualidad. El "índice de Castelli" se asoció con *likelihood ratios* de 17,11 y 20,41 en hombres y mujeres, respectivamente, y fue considerado un excelente marcador de riesgo coronario. (1) Recientemente, un análisis retrospectivo del EPIC confirmó el valor predictivo independiente del IC. (20)

La rCT/HDL refleja los mismos mecanismos fisiopatológicos que la rApoB/ApoA; sin embargo, el estudio INTERHEART demostró categóricamente que la rApoB/ApoA es un mejor marcador de riesgo cardiovascular que el IC. (7) En este estudio, el valor de corte histórico del IC de 4,5 correspondió aproximadamente al decil 5 y se asoció con un incremento del riesgo superior al 50% con respecto al decil 1. En el estudio INTERHEART participaron 3.125 sujetos de Latinoamérica e incluyó 412 argentinos. En la cohorte latinoamericana se observó que el cambio en 1 DE de la rApoB/ApoA se asoció con un incremento significativo en el riesgo de IM (OR 1,27 [IC 95% 1,17-1,38]), mientras que el aumento de 1 DE del IC no agregó información pronóstica (OR 0,97 [IC 95% 0,90-1,05]). (21) Un subanálisis reciente del estudio VA-HIT (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial) también demostró una relación más fuerte con el riesgo de eventos coronarios de la rApoB/ApoA que la observada con el IC. (22)

Estas diferencias se podrían fundamentar por la mayor precisión de los niveles de ApoB con respecto a los de CT para estimar el número de partículas aterogénicas y porque las concentraciones de ApoA reflejan mejor la funcionalidad del HDL que la simple medición del C-HDL. (23)

La medición de apolipoproteínas requiere métodos rigurosos de control de calidad, precisión y exactitud. (8, 9) Es una técnica que implica mayores costos operativos que la medición del CT y el C-HDL. Por lo tanto, determinar un valor de corte actualizado del IC que permita identificar a sujetos con una rApoB/ApoA asociada con muy bajo riesgo tiene implicaciones clínicas y económicas.

En nuestro estudio, el área bajo la curva ROC del IC para discriminar entre individuos con rApoB/ApoA ≤ 0,43 o > 0,43 fue superior a 0,9, lo que indica una precisión elevada. El PCO de 3,24 tuvo sensibilidad y especificidad elevadas. El VPP fue del 96%, lo que significa que la mayoría de los sujetos con IC > 3,2

tuvieron una $rApoB/ApoA > 0,43$. El VPN fue algo más bajo, lo que indicaba que el 68% de los sujetos con $IC < 3,24$ también tenían una $rApoB/ApoA$ de riesgo bajo. Un valor de corte exploratorio de 3 aumenta la sensibilidad al 97% y el VPN al 83%, lo que implica mayor seguridad tanto para corroborar riesgo bajo como para obtener una meta exigente en pacientes medicados. Estos resultados son superiores a los obtenidos con el corte histórico de 4,5, que mostró una sensibilidad baja y un VPN para el diagnóstico de una $rApoB/ApoA < 0,43$ menor del 30%.

Limitaciones

Consideramos la posibilidad de que la muestra analizada en este estudio no fuera representativa de la población de la ciudad de Buenos Aires. Para esclarecer esta duda, comparamos los valores lipídicos de nuestra población con los publicados por los investigadores del estudio CARMELA en una población de 1.482 individuos. Los niveles medios de CT 201 mg/dl, C-HDL 52,5mg/dL, triglicéridos 114,3 mg/dl e IC 4,1 no mostraron diferencias sustanciales con los obtenidos en nuestro estudio. (24)

CONCLUSIÓN

Estos resultados sugieren que la meta histórica del índice de Castelli debería revisarse y actualizarse a $< 3,25$.

Implicaciones clínicas

La aplicación de este nuevo punto de corte permitiría identificar a sujetos con riesgo cardiovascular muy bajo y ajustar la meta terapéutica en pacientes medicados con hipolipemiantes. La medición del CT y del C-HDL es accesible y de bajo costo; por lo tanto, el IC puede utilizarse en la mayoría de los centros médicos de nuestro país.

SUMMARY

Correlation between Apolipoprotein B/Apolipoprotein A1 Ratios and Total Cholesterol/HDL Cholesterol in a Healthy Population: Should Castelli Index Be Updated?

Background

The total cholesterol/HDL cholesterol ratio (TC/HDLr) was proposed as coronary risk marker about 25 years ago by Dr. William Castelli, and the target suggested was <4.5 . The INTERHEART study showed that the ApoB/ApoA ratio is a superior predictor of cardiovascular events than TC/HDLr. Many laboratories in our country do not have the technology to measure apolipoproteins accurately.

Objectives

To determine TC/HDL-Cr values or Castelli Index (CI) corresponding to the decile 1 of the ApoB/ApoAr (0.43, odds ratio 1) of the INTERHEART study; to identify optimal cut-off point (OCP) of the CI to differentiate between subjects with a ApoB/ApoAr ≤ 0.43 and > 0.43 ; and to propose an updated CI target.

Material and Methods

Apolipoproteins were measured by immuno-nephelometry in samples from blood donors. Simple linear regression models were made to analyze the relationship between the ApoB/ApoA and TC/HDL ratios. A ROC analysis was performed to assess the accuracy of the CI, to distinguish between subjects with ApoB/ApoAr ≤ 0.43 or > 0.43 . Subjects with hypertension, vascular disease, diabetes, or on lipid-lowering therapy were excluded.

Results

A total of 283 subjects, 64% men, 31% smokers, were included. General characteristics (mean $\pm$ SD): age 41.8 ± 14 years, BMI 26.2 ± 4 , TC 199.5 ± 48 mg/dl, HDL 49 ± 13 mg/dl, CI 4.31 ± 1.3 , ApoB 95.2 ± 28 mg/dl, ApoA 157.4 ± 32 mg/dl, ApoB/ApoAr 0.62 ± 0.21 . In the total population, correlation between ApoB/ApoAr and CI was 0.90, and the ApoB/ApoAr of 0.43 corresponded to a CI of 3.22. The area below the ROC curve of the CI to distinguish between subjects with ApoB/ApoAr ≤ 0.43 and > 0.43 was 0.936 (CI 95% 0.897-0.975), and OCP was 3.238.

Conclusion

These results suggest that the CI target should be reviewed and updated to < 3.25 .

Key words > Castelli Index - Apolipoproteins

BIBLIOGRAFÍA

1. Castelli WP. Epidemiology of Coronary Heart Disease: The Framingham Study. *Am J Med* 1984;76(2A):4-12.
2. Chan DC, Watts GF. Apolipoproteins as markers and managers of coronary risk. *Q J Med* 2006;99:277-87.
3. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Werner Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001;358:2026-33.
4. Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, Roeters van Lennep JE, Frohlich J, Jungner I, et al. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. *Lancet* 2003;361:777-80.
5. Walldius G, Jungner I, Aastveit AH, Holme I, Furberg CD, Sniderman AD. The apoB/apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between the plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:1355-63.
6. Walldius G, Jungner I. The apoB/apo A-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy— a review of the evidence. *J Intern Med* 2006;259:493-519.
7. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfield J, et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet* 2008;372:224-33.
8. Contois JH, McConnell JP, Sethi AA, Csako G, Devaraj S, Hoefner DM, et al. Apolipoprotein B and cardiovascular disease risk: position statement from the AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices. *Clin Chem* 2009;55:407-19.
9. Lau JF, Smith DA. Advanced lipoprotein testing: recommendations based on current evidence. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2009;38:1-31.
10. Perkins, NJ, Schisterman EF. The inconsistency of "optimal" cutpoints obtained using two criteria based on the Receiver Operating Characteristic curve. *Am J Epidemiol* 2006;163:670-5.
11. Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 3: receiver operating characteristic curves. *Acta Paediatrica* 2007;96:644-7.

12. Grundy SM, Cleeman JI, Bairey Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al, for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program and Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, and American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
13. Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell L, Carpentier A, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult— 2009 recommendations. *Can J Cardiol* 2009;25:567-79.
14. Dhangana R, Murphy TP, Zafar AM, Qadeer FF, Cerezo JV, Ristuccia MB. Optimal use of Framingham risk scores to identify individuals for intensive medical risk factor modification. *Circulation* 2009;120(Suppl):S423.
15. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women. The Reynolds risk score. *JAMA* 2007;297:611-9.
16. Pasternak RC, Abrams J, Greenland P, Smaha LA, Wilson PWF, Houston-Miller N. Task Force #1— Identification of coronary heart disease risk: is there a detection gap? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1855-917.
17. Berry JD, Lloyd-Jones DM, Garside DB, Greenland P. Framingham risk score and prediction of coronary heart disease death in young men. *Am Heart J* 2007;154:80-6.
18. Ansell BJ, Fonarow GC, Fogelman AM. The paradox of dysfunctional high-density lipoprotein. *Curr Opin Lipidol* 2007;18:427-34.
19. Siniawski D, Masson W, Bluro I, Sorroche P, Scordo W, Krauss J y col. Niveles plasmáticos de apolipoproteínas en una población saludable de la Argentina: Implicaciones en prevención cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2010;78:123-8.
20. Arsenault BJ, Rana JS, Stroes ESG, Després J-P, Shah PK, Kastelein JJP, et al. Beyond low-density lipoprotein cholesterol: respective contributions of non-high-density lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, and the total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio to coronary heart disease risk in apparently healthy men and women. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:35-41.
21. Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Diaz R, Luna M, Islam S; et al, for the INTERHEART investigators in Latin America. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America. The INTERHEART Latin American study. *Circulation* 2007;115:1067-74.
22. Otvos JD, Collins D, Freedman DS, Shalaurova I, Schaefer EJ, McNamara JR, et al. Low-density lipoprotein and high-density lipoprotein particle subclasses predict coronary events and are favorably changed by gemfibrozil therapy in the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Circulation* 2006;113:1556-63.
23. Movva R, Rader DJ. Laboratory assessment of HDL heterogeneity and function. *Clin Chem* 2008;54:788-800.
24. Vinuela R, Boissonnet CP, Acevedo M, Uriza F, Benitez FJ, Silva H, et al, on behalf of the CARMELA Study investigators. Dyslipidemia in seven Latin American cities: CARMELA study. *Prev Med* 2010;50:106-11.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.