



ORIGINAL

# Incorporación de parámetros bioquímicos y algoritmos diagnósticos en el sistema informático de laboratorio para la detección precoz de alteraciones lipídicas desde las unidades de lípidos



Teresa Arrobas Velilla<sup>a,\*</sup>, Elena Bonet Estruch<sup>b</sup>, Jessica Roa Garrido<sup>c</sup>, Manuel Romero Jiménez<sup>b</sup>, Gema María Varo Sánchez<sup>d</sup> e Ignacio Vázquez Rico<sup>e</sup>, en representación del Grupo de trabajo pilotaje proyecto ARIAN-Andalucía

<sup>a</sup> Laboratorio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular, Unidad de Lípidos, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

<sup>b</sup> Laboratorio de Análisis Clínicos, Unidad de Lípidos, Hospital Infanta Elena, Huelva, España

<sup>c</sup> Servicio de Cardiología, Unidad de Lípidos, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

<sup>d</sup> Laboratorio de Análisis Clínicos, Hospital de Río Tinto. Huelva

<sup>e</sup> Laboratorio de Análisis Clínicos, Unidad de Lípidos, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

Recibido el 15 de septiembre de 2020; aceptado el 14 de enero de 2021

Disponible en Internet el 2 de abril de 2021

## PALABRAS CLAVE

Algoritmos bioquímicos; Riesgo cardiovascular; Dislipidemia; Unidades de lípidos; Apolipoproteína B; Lipoproteína (a)

## Resumen

**Introducción:** La combinación de marcadores bioquímicos y el diseño e implementación de algoritmos diagnósticos en el sistema informático de los laboratorios podrían convertirse en herramientas muy potentes en la estratificación del riesgo cardiovascular.

**Objetivos:** Implementar nuevos marcadores bioquímicos y algoritmos diagnósticos hasta ahora no disponibles para facilitar la estimación del riesgo cardiovascular y la orientación diagnóstica de las alteraciones lipídicas.

**Material y métodos:** Estudio para la implementación de apolipoproteína B y de lipoproteína (a), así como la inclusión de diferentes algoritmos diagnósticos. Se ha realizado conjuntamente entre las diferentes unidades de lípidos de la Sociedad Española de Arteriosclerosis, Hospital Virgen Macarena de Sevilla, Hospital Juan Ramón Jiménez, Hospital Infanta Elena y Hospital de Río Tinto durante los años 2018 y 2019.

**Resultados:** Se han aplicado 4 algoritmos diagnósticos en el sistema de información del laboratorio, que mostraron 9.985 pacientes totales con c-LDL >200 mg/dl. Según el algoritmo diagnóstico, que se amplió para que incluyera ApoB, 8.182 determinaciones presentaban una apolipoproteína B >100 mg/dl. Se determinaron 747 casos de lipoproteína (a), de las cuales un 30,65% fueron superiores a 50 mg/dl. El 71,80% presentaban resultados compatibles con partículas de LDL pequeñas y densas.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [teresaarrobasvelilla@hotmail.com](mailto:teresaarrobasvelilla@hotmail.com) (T. Arrobas Velilla).

**Conclusiones:** La implementación de nuevos parámetros analíticos y el uso de algoritmos en los laboratorios en atención primaria permite identificar un número considerable de pacientes con diferentes alteraciones en el metabolismo lipídico que, junto con los factores de riesgo clásicos, podría contribuir a una correcta estratificación de riesgo y a evitar la progresión de la enfermedad cardiovascular.

© 2021 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Biochemicals algorithms;  
Cardiovascular risk;  
Dyslipidemia;  
Lipid units;  
Apolipoprotein B;  
Lipoprotein (a)

## Incorporation of biochemical parameters and diagnostic algorithms in the laboratory computer system for the early detection of lipid abnormalities from the lipid units

### Abstract

**Introduction:** The combination of biochemical markers, together with the design and implementation of diagnostic algorithms in laboratory computer systems could become very powerful tools in the stratification of cardiovascular risk.

**Objectives:** To implement new biochemical markers and diagnostic algorithms not yet available, in order to provide an estimation of cardiovascular risk and the diagnostic orientation of lipid alterations.

**Material and methods:** Study of the implementation of apolipoprotein B and lipoprotein (a), as well as the inclusion of different diagnostic algorithms. This was carried out jointly by the different Lipid Units of the Spanish Society of Atherosclerosis, Hospital Virgen Macarena in Seville, Hospital Juan Ramón Jiménez, Hospital Infanta Elena, and Hospital de Río Tinto during 2018 and 2019.

**Results:** The 4 diagnostic algorithms entered into the Laboratory Information System, showed a total of 9,985 patients with c-LDL >200 mg/dl. The diagnostic algorithm was extended to include Apo B, with 8,182 determinations showing an apolipoprotein B >100 mg/dl). A total of 747 lipoprotein (a) were determined, of which 30.65% were > 50 mg/dl. More than 2/3 (71.80%) showed results compatible with small and dense LDL particles.

**Conclusions:** The implementation of new analytical parameters and algorithms in Primary Care laboratory results can identify a considerable number of patients with different alterations in lipid metabolism. This, together with the classic risk factors, could contribute to a correct risk stratification in preventing the progression of cardiovascular disease.

© 2021 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen en la actualidad una de las principales causas de mortalidad en el mundo. Solo en Europa se contabilizan más de 4 millones de muertes<sup>1</sup> por esta causa. Concretamente en España, según los datos más recientes aportados por el Instituto Nacional de Estadística correspondientes a diciembre de 2019, se produjeron 427.721 fallecimientos<sup>2</sup>.

Las alteraciones en el metabolismo de los lípidos, así como los factores de riesgo cardiovasculares (RCV), son un factor clave y predisponente en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica cardiovascular<sup>3</sup>. Para prevenir su instauración y la progresión de futuros eventos cardiovasculares, se dispone de tablas de estimación para el cálculo del RCV. Las más utilizadas en Europa y recomendadas por la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Arteriosclerosis son las del proyecto SCORE<sup>4</sup>. La implementación de estrategias para mejorar el cálculo de riesgo tiene un valor clínico alto, pero presenta cierta dificultad si se

basan únicamente en factores de riesgo clásicos. Se genera, por lo tanto, la necesidad de buscar nuevas herramientas o de introducir nuevos biomarcadores que mejoren la predicción del riesgo de ECV con capacidad de identificar a las personas en riesgo, dar estabilidad a los resultados cuando se repitan y ofrecer un impacto terapéutico con intervención temprana<sup>5</sup>. Recientes estudios han demostrado que algunos marcadores, incluyendo la elevación de lipoproteína (a) (Lp[a]), la homocisteína y, particularmente, la proteína C reactiva, están asociados con riesgo incrementado de coronariopatía<sup>6,7</sup>. Además, es conocido que la exposición continua a las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B (ApoB) contribuye al crecimiento y progresión de las placas ateroscleróticas, por lo que es probable que el tamaño de la placa se determine tanto por la concentración de c-LDL circulante como por otras lipoproteínas que contienen ApoB, y por la duración total de exposición a estas lipoproteínas<sup>8</sup>. Al igual ocurre con otro biomarcador, como es la Lp(a), estudios de aleatorización mendeliana han demostrado de modo consistente que la exposición de por vida a niveles

más altos de Lp(a) está fuerte y causalmente asociada con un mayor riesgo de ECV<sup>9,10</sup>. Es lógico, por tanto, trabajar en el desarrollo de modelos de predicción y prevención de la enfermedad aterosclerótica cardiovascular con el objetivo de conocer sobre qué factores de riesgo intervenir para disminuir la probabilidad de que un paciente desarrolle un evento cardiovascular<sup>11</sup>. En la actualidad, diversas guías van incorporando nuevas recomendaciones sobre la utilidad de marcadores bioquímicos en la valoración del RCV. El documento de consenso recientemente publicado por la Sociedad Europea de Arteriosclerosis y la Federación Europea de Química Clínica y Medicina de Laboratorio<sup>12</sup> cita la incorporación del colesterol no HDL al perfil lipídico básico en la toma de decisiones terapéuticas y valora si marcadores como la ApoB, la Lp(a) o el tipo de partículas LDL son útiles para guiar las decisiones terapéuticas. En esta línea, la reciente guía de la sociedad australiana para mejorar la atención de la hipercolesterolemia familiar incluye, además de los mencionados, el cálculo de partículas remanentes y la tríada lipídica aterogénica<sup>13</sup>. La combinación de marcadores bioquímicos y el diseño e implementación de algoritmos diagnósticos automatizados en el sistema informático de los laboratorios clínicos (SIL) podrían convertirse en herramientas muy potentes en salud pública para ayudar en la estratificación del RCV de pacientes desde la prevención primaria y, así, detectar de forma precoz alteraciones en el metabolismo lipídico.

El objetivo de este estudio es la implementación de nuevos marcadores bioquímicos y algoritmos diagnósticos en prevención primaria hasta ahora no disponibles en el laboratorio clínico para facilitar al médico petionario la estimación del RCV y la orientación diagnóstica de las alteraciones lipídicas resultantes en las analíticas.

Este estudio para la implementación en la cartera de servicios de atención primaria de nuevas técnicas analíticas se ha realizado en 4 laboratorios pertenecientes a unidades de lípidos de la Sociedad Española de Arteriosclerosis: el del Hospital Virgen Macarena de Sevilla, el del Hospital Juan Ramón Jiménez, Hospital Infanta Elena y el del Hospital de Río Tinto, los 3 en Huelva. El proyecto se inició en el segundo semestre de 2018 y finalizó el 31 de diciembre de 2019.

Con la financiación obtenida de la beca de la Sociedad Española de Arteriosclerosis se obtuvieron diferentes kits para las determinaciones de ApoB y Lp(a), las cuales se automatizaron en los analizadores Roche 6000 y 8000 según disponibilidad en cada laboratorio clínico, y para ApoE en nefelómetro BN II Prospect. La implementación de las citadas técnicas analíticas se ha logrado por aplicación de algoritmos diagnósticos diseñados en los SIL Smarliss y Omega. Se ha confeccionado un algoritmo diagnóstico para hipertrigliceridemias con incorporación de ApoE, hipercolesterolemias con incorporación de ApoB y Lp(a) y dislipidemias diabéticas con incorporación de ApoB.

Además, se incorporaron en el perfil lipídico básico otros parámetros calculados como colesterol VLDL calculado ( $c\text{-VLDL} = \text{triglicéridos}/5$ ), partículas de c-LDL pequeñas y densas (sd-LDL) estimadas por el cociente  $\text{sd-LDL} = \text{LDL}/\text{ApoB} < 1,3$  y colesterol no-HDL. A continuación, se exponen los siguientes algoritmos implementados en el SIL:

Algoritmo número 1: Despistaje de hipertrigliceridemias con incorporación de parámetro analítico ApoE en pacientes con concentración de triglicéridos  $> 150 \text{ mg/dL}$ .

En el caso de los triglicéridos incrementados en función de la concentración resultante en la analítica de rutina de atención primaria, se procede a la inserción de cálculos, alertas y ampliación de ApoE.

- 1) Si:
  - a) Triglicéridos  $< 300 \text{ mg/dL}$ , incorporación al perfil lipídico básico de c-VLDL calculado:  $c\text{-VLDL calculado} = \text{triglicéridos}/5$ .
  - b) Triglicéridos =  $150\text{-}880 \text{ mg/dL}$ : se insertó comentario: hipertrigliceridemia leve; valorar posibles causas secundarias.
  - c) Triglicéridos  $> 880 \text{ mg/dL}$ , se insertó comentario: hipertrigliceridemia grave.

Si los triglicéridos son superiores a 150, se procede a ampliar por laboratorio la determinación de ApoE insertando en el SIL la siguiente leyenda: Estudio de lípidos ampliado por laboratorio. La concentración elevada de ApoE señala un alto contenido de productos de desintegración de quilomicrones y remanentes de VLDL potencialmente aterogénicas.

- 1) Valorar la presencia de quilomicrones con prueba de nevera durante 24 h. Para ello se introducirá el tubo en la nevera durante 24 h y se valorará al día siguiente si existe un halo cremoso en el sobrenadante.
- 2) Aplicar algoritmo de despistaje para síndromes de hiperquilomiconemia familiar o multifactorial: triglicéridos/colesterol total  $> 5$ , ApoB  $< 100 \text{ mg/dL}$  y triglicéridos  $> 885 \text{ mg/dL}$ <sup>14</sup>.
- 3) Con el fin de determinar el origen de esta hipertrigliceridemia se le pueden ofrecer al clínico diferentes determinantes, como la cuantificación de ApoCII y la ApoCIII (cofactores de la enzima lipoproteína lipasa, que hidroliza los triglicéridos) por técnicas inmunológicas, que no suelen estar disponibles en los laboratorios clínicos de práctica clínica, pero sí en laboratorios externos, se determina la actividad de la lipoproteína lipasa o se emplea la ultracentrifugación del suero. En caso de déficit de la actividad de la lipoproteína lipasa, se puede solicitar un estudio genético de los principales genes: (*GPIMHBP1*, *LMF1*, *LPL*, *ApoCII* y *ApoAV*.)
- 4) Valorar hipertrigliceridemia secundaria a algún tipo de patología o si hay evidencias de interacciones farmacológicas que elevan los triglicéridos, como, por ejemplo, venlafaxina o alopurinol.

Para aquellos pacientes que presenten una dislipidemia mixta con hipertrigliceridemia persistente e historia prematura de ECV personal o familiar, sería interesante la determinación de isoformas de ApoE para descartar posible disbetalipoproteinemia (fig. 1).

Algoritmo número 2: Incorporación del parámetro Lp(a) para la detección de pacientes de alto RCV: identificar en pacientes con colesterol total incrementado el tipo de c-LDL y si existe además incremento de la Lp(a) que potencie el RCV del paciente (fig. 2).

Algoritmo número 3: Incorporación del parámetro ApoB para el algoritmo diagnóstico de dislipidemia diabética (fig. 3).

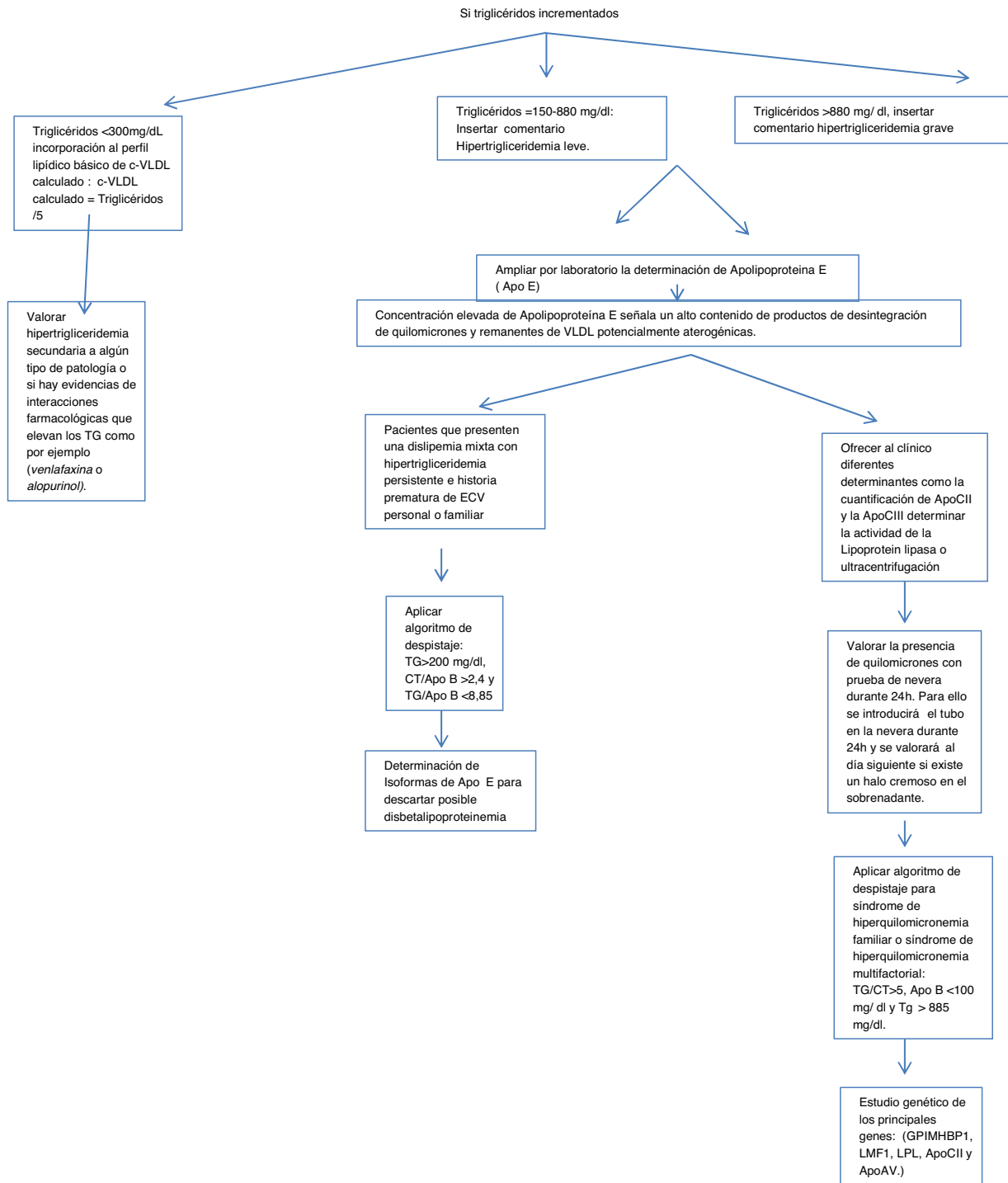


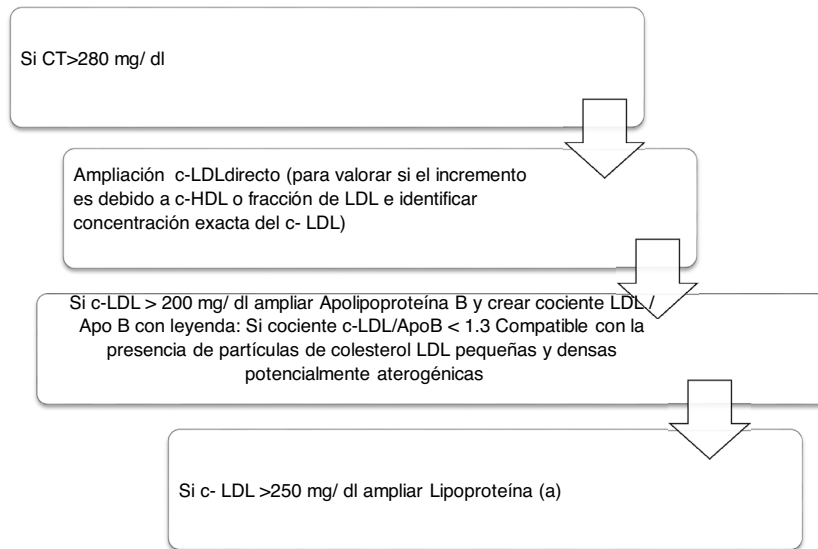
Figura 1 Algoritmo para diagnóstico de hipertrigliceridemias/hiperquilomicronemias.

Algoritmo número 4: Incorporación del parámetro ApoB para el algoritmo diagnóstico de disbetalipoproteinemia<sup>15</sup> (fig. 4).

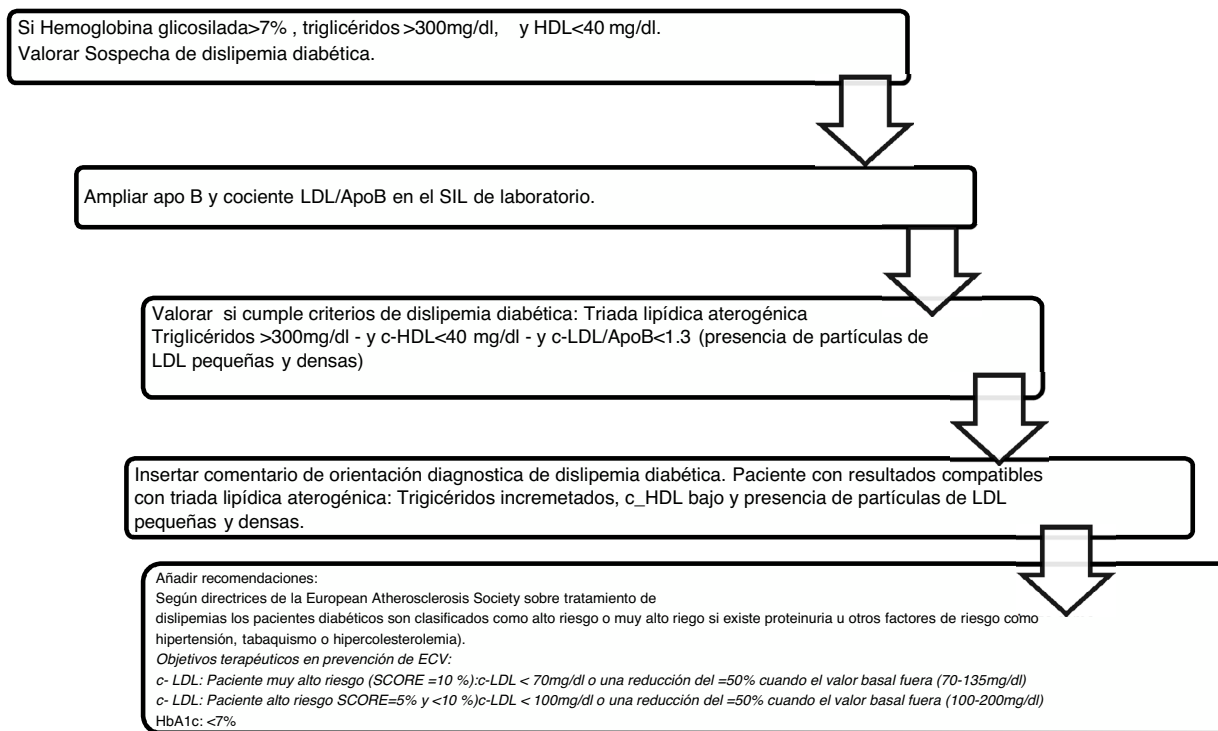
## Resultados

En la tabla 1 se muestran los resultados del número de marcadores bioquímicos implementadas *de novo* en el SIL

de laboratorio, el porcentaje de pacientes con lipoproteína superior al valor de normalidad, el número de pacientes así como el porcentaje de ApoB según diferentes puntos de corte, y el número de pacientes en función de la concentración de triglicéridos obtenidos. En la figura 5 se muestra el número de marcadores bioquímicos según aplicación de algoritmo número 2 con implementación de LDL/ ApoB, Lp(a) y ApoB.



**Figura 2** Algoritmo número 2: Incorporación del parámetro Lp(a) para la detección de pacientes de alto riesgo cardiovascular: Identificar en pacientes con colesterol total incrementado el tipo de LDL y si existe además incremento de la Lp(a) que potencie el RCV del paciente.



**Figura 3** Algoritmo número 3: Incorporación del parámetro ApoB para el algoritmo diagnóstico de dislipidemia diabética.

## Discusión

Las recomendaciones actuales de la Sociedad Española de Arteriosclerosis<sup>16</sup> sobre la prevención de enfermedad aterosclerótica cardiovascular en la práctica clínica van dirigidas a la evaluación del RCV global de cada paciente. En la misma línea, el panel de consenso conjunto de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis y la EFLM<sup>12</sup> abordó recientemente los desafíos presentes y futuros en el diagnóstico

de laboratorio de las lipoproteínas aterogénicas. Ambas destacan que el conjunto de determinaciones, tales como colesterol total, triglicéridos, el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), el colesterol LDL y el no-HDL constituyen el panel de lípidos primario para estimar el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica e incluye varias recomendaciones, entre las que se destaca la creación de un «perfil de lípidos estándar» y un «perfil lipídico expandido» que incluya Lp(a) o ApoB en casos seleccionados. Con el

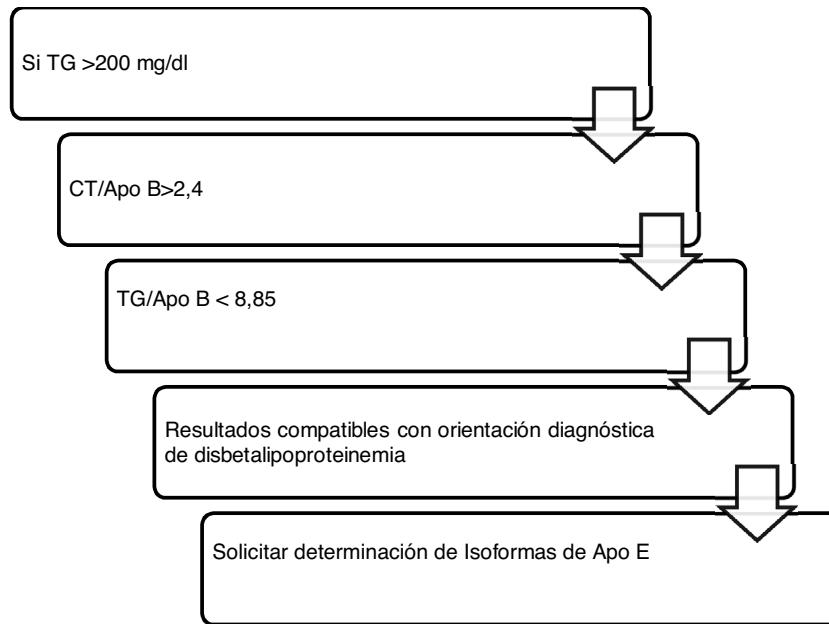


Figura 4 Algoritmo número 4: Incorporación del parámetro ApoB para el algoritmo diagnóstico de disbetalipoproteinemia<sup>15</sup>.

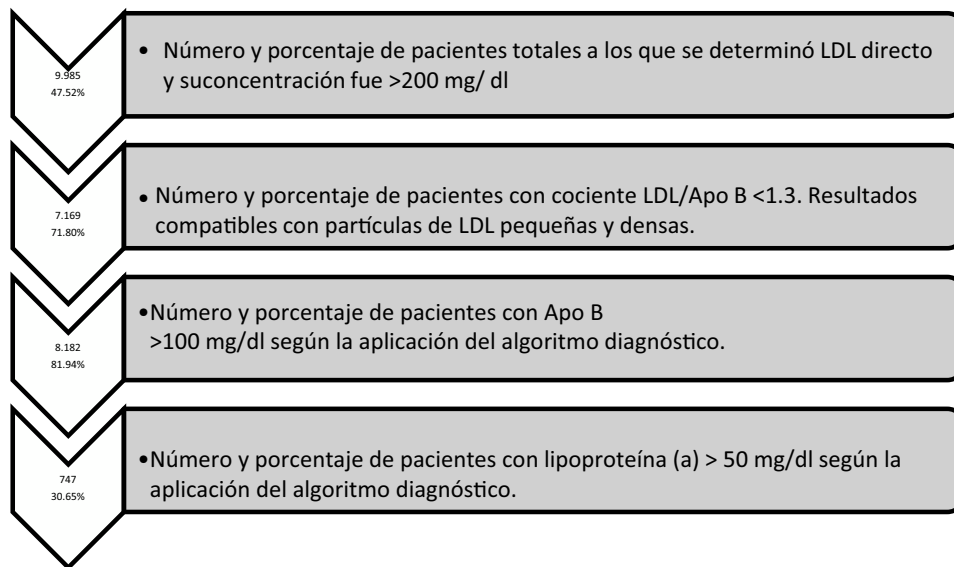


Figura 5 Número y porcentaje de pacientes según la aplicación del algoritmo 2.

objetivo de adaptarnos a las recomendaciones de las mencionadas guías clínicas, se ha implementado en las analíticas de rutina con este proyecto la determinación directa de 2 parámetros analíticos, la ApoB y la Lp(a), así como otros marcadores estimados.

La importancia de la determinación conjunta de c-LDL y ApoB radica en valorar la posible presencia de sd-LDL potencialmente aterogénicas debido a que estas partículas presentan una menor afinidad por el receptor de LDL, mayor susceptibilidad de oxidación y mayor afinidad por los proteoglicanos de la pared arterial. En el proyecto actual se han informado un total de 1.103 pacientes con resultado compatible con la presencia de sd-LDL remitidas al médico peticionario en la analítica de rutina para el correcto

manejo clínico y terapéutico de cada paciente. Así, este marcador, combinado con otros marcadores lipídicos clásicos en las analíticas de rutina, nos sirve para la aplicación de otro algoritmo para caracterizar la dislipidemia aterogénica. Un estudio desarrollado en el sur de Europa, *The Horteaga-Liposcale Follow-up Study*<sup>17</sup>, publicó que sd-LDL mostró la asociación más fuerte con eventos cardiovasculares cuando se investigó la composición de las partículas en lugar de la concentración total, de tal manera que un cambio en la composición inicial de las partículas de LDL de grandes a medianas y pequeñas se asoció con un mayor RCV.

La combinación de c-HDL disminuido, el predominio de sd-LDL y los triglicéridos incrementados constituye la deno-

**Tabla 1** Número de determinaciones implementadas de *novo* en el sistema informático del laboratorio

Determinación implementada en informes analíticos:	Número
Triglicéridos = 150-880 mg/dl	118.187
Triglicéridos >880 mg/dl	515
Apolipoproteína E si triglicéridos 150-880 mg/dl	1.174
Apolipoproteína E si triglicéridos >880 mg/dl	260
Colesterol no HDL	17.432
Partículas de LDL pequeñas y densas	1.103
Triada lipídica aterogénica	563
Colesterol VLDL calculado	246.275
Colesterol no HDL	17.432
Total lipoproteína (a)	794
% pacientes con lipoproteína a >50 mg/dl	32,86%
Total apolipoproteína B 2018-2019	3.515
Apolipoproteína B >160 mg/dl	58,75%
Total de apolipoproteína B 2018-2019	405
Apolipoproteína B < 80 mg/dl	17,22%

minada «triada lipídica aterogénica»<sup>18</sup>, que incrementa el riesgo de ECV a partir de sus 3 componentes. Se han implementado 563 alertas de resultados compatibles con la triada lipídica aterogénica con su correspondiente interpretación en el informe analítico. La dislipidemia aterogénica está infradiagnosticada, infratratada y, en consecuencia, infraccontrolada tanto en Europa como en España<sup>19,20</sup>. En el registro europeo de prevención secundaria EUROASPIRE III<sup>21</sup>, con población representativa de 22 países, se concluyó que más de un tercio presentaban dislipidemia aterogénica y el *Dyslipidemia International Study* (DYSIS)<sup>14</sup> en población española, un 13,1%. El estudio EDICONDIS-ULISEA<sup>15</sup> sobre el control de la dislipidemia en las unidades de lípidos y riesgo vascular de la Sociedad Española de Arteriosclerosis reveló que solo uno de cada 6 pacientes con dislipidemia aterogénica alcanzó los objetivos terapéuticos en el c-HDL y los triglicéridos.

La guía de la *Canadian Cardiovascular Society*, aunque sitúa al c-LDL como objetivo principal, también introduce la ApoB y el colesterol no-HDL como objetivos alternativos y señala que este último puede ser, incluso, un mejor objetivo que la ApoB por la facilidad de implementación de su cálculo<sup>22</sup>. Se incluyeron en el perfil lipídico básico de atención primaria 17.432 determinaciones de colesterol no-HDL, lo que aportó información añadida de todas las partículas que causan enfermedades cardiovasculares, es decir, LDL, VLDL, IDL y Lp(a) en el estado sin ayuno, incluyendo además el colesterol en quilomicrones y sus partículas remanentes<sup>12</sup>. Una de las indicaciones más novedosas es la recomendación de usar la ApoB para la evaluación de riesgos, que puede ser preferible al colesterol no-HDL en personas con hipertrigliceridemia de leve a moderada (de 2 a 10 mmol/L), diabetes, obesidad o síndrome metabólico, o c-LDL muy bajo < 1,8 mmol/L<sup>23</sup>. Los datos más recientes de cuantificación de ApoB en Andalucía corresponden al estudio Dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en Andalucía (DRECA), en el que la clasifican en función de la presión arterial y el IMC en concentraciones medias, pero no existen registros

de ApoB en pacientes con hipercolesterolemias severas<sup>24</sup>. De acuerdo con los resultados de este estudio y lo señalado por las guías, vemos beneficiosa su inclusión en la cartera de servicios de los laboratorios clínicos, ya que su determinación es superior a las mediciones y cálculos de c-LDL y no-HDL para la evaluación de la exposición al número de partículas de lipoproteínas aterogénicas en la circulación. Además, al igual que el colesterol no-HDL, se puede medir sin precisar ayuno y no se ve afectado por la variabilidad biológica de triglicéridos.

Como parámetro complementario, la introducción del cálculo de c-VLDL en las analíticas de rutina, en nuestro caso, 246.275, ofrecen una información adicional de la estimación del RCV del paciente, ya que también se ha demostrado su presencia en placas ateroscleróticas humanas y de conejo<sup>25</sup>. Los estudios de aleatorización mendeliana indican que las concentraciones séricas elevadas de lipoproteínas ricas en triglicéridos o sus restos se asocian causalmente con un mayor riesgo de ECV y mortalidad por todas las causas<sup>26</sup>. En el caso de pacientes con hipertrigliceridemia, debido a la gran variabilidad biológica de este parámetro tan dependiente de la ingesta dietética reciente o de enfermedades secundarias asociadas, la aplicación del algoritmo así como la ampliación de la ApoE correspondiente se realiza con el propósito de alertar al médico peticionario de los valores que supondrían un riesgo para el paciente si no se revertieran a la normalidad. La reciente publicación del estudio CAMARGUE (adherencia de los laboratorios a las directrices recomendadas para el tratamiento de la dislipidemia en Europa) ha mostrado que tan solo el 23% de los laboratorios agregan una alarma cuando el riesgo de pancreatitis por hipertrigliceridemia es alto<sup>27</sup>. En nuestro caso, se han implementado 118.187 alarmas de hipertrigliceridemias leves o moderadas con sus 1.174 ApoE correspondientes, de las cuales el 90% era superiores al valor de normalidad y 515 eran alertas de hipertrigliceridemia grave con 260 ApoE, todas ellas en rango patológico. La caracterización del tipo de hipertrigliceridemia, así como la ampliación de la ApoE aportan, además del posible riesgo de pancreatitis, información acerca del número de partículas remanentes potencialmente aterogénicas y mejoran el manejo de esta enfermedad de difícil diagnóstico. La no disponibilidad de la determinación de las isoformas de ApoE en muchos laboratorios es un gran inconveniente para la confirmación de la sospecha<sup>28,29</sup>.

Con respecto a los resultados obtenidos en la cuantificación de Lp(a), se realizaron un total de 747 determinaciones. El dato más relevante y poco alentador es que, tras la aplicación del algoritmo número 4, el 30,65% de los pacientes con c-LDL >220 mg/dl presentaba concentración de Lp(a) > 50 mg/dl. El riesgo que supone un c-LDL superior al doble de lo indicado por las guías clínicas como riesgo bajo se potencia en un 30,65% de los pacientes con hiper-Lp(a). Además, 13 pacientes mostraron Lp(a) superior a 180 mg/dl. Como señalan las últimas guías europeas de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis, los pacientes con niveles extremadamente altos de Lp(a) > 180 mg/dl (>430 nmol/L) pueden tener un mayor riesgo de por vida de enfermedad aterosclerótica cardiovascular, similar al de las personas con hipercolesterolemia familiar heterocigota. Hasta ahora, el estudio más grande que analiza los niveles de Lp(a) y ECV en el contexto de la hipercolesterolemia familiar fue la cohorte

holandesa, que mostró una asociación significativa entre niveles de Lp(a) > 30 mg/dl y ECV<sup>30</sup>. El registro español con mayor número de Lp(a) cuantificada se corresponde con el SAFEHEART (estudio de cohorte de hipercolesterolemia familiar española), que cuenta con la inclusión de 2.917 sujetos (1.960 pacientes con hipercolesterolemia familiar y 957 familiares sin ella): el número de sujetos con niveles de Lp(a) > 50 mg/dl fue significativamente mayor en el grupo de hipercolesterolemia familiar ( $p < 0,001$ )<sup>31</sup>. Debido a que alrededor del 90% del nivel de Lp(a) de una persona se hereda, la Lp(a) extremadamente elevada puede representar un nuevo trastorno lipídico hereditario que se asocia con un riesgo muy alto de ECV de por vida y es 2 veces más frecuente que la hipercolesterolemia familiar heterocigota. Este grupo de trabajo señala que puede ser valioso el cribado de Lp(a) elevada en pacientes sin hipercolesterolemia familiar o con ella, ya que estos pacientes tienen un mayor riesgo de enfermedad aterosclerótica cardiovascular, particularmente con hipercolesterolemia familiar coexistente<sup>32</sup>. Los estándares de la Sociedad Española de Arterioesclerosis<sup>33</sup> para el control global del RCV coinciden en su papel relevante en el incremento del riesgo vascular que presentan algunos pacientes con hipercolesterolemia familiar, y en sujetos con enfermedad isquémica prematura o recurrente, a pesar de un buen control de sus factores de RCV. En estas circunstancias estaría indicada su determinación.

La inclusión de este nuevo marcador en los laboratorios automatizados fue pionera en la provincia de Huelva gracias a la financiación de este proyecto. Casi un tercio de los pacientes analizados presentaban cifras patológicas, por lo que su RCV bioquímico y genético se encuentra incrementado y se conoce precozmente gracias a la aplicación de los algoritmos bioquímicos.

## Conclusiones

La implementación de nuevos parámetros analíticos como la ApoB y la Lp(a) en los laboratorios y la aplicación de algoritmos diagnósticos en atención primaria permiten identificar un número considerable de pacientes con diferentes alteraciones en el metabolismo lipídico que, junto con los factores de riesgo clásicos, podrían contribuir a una correcta estratificación del riesgo y a evitar la progresión de la ECV.

## Financiación

Estudio financiado con una beca de la Sociedad Española de Arterioesclerosis en 2018 para investigación en atención primaria en arterioesclerosis: Implantación de un programa de cribado bioquímico y genético de hipercolesterolemia familiar y otras dislipidemias en la Unidad de Lípidos del Hospital Virgen Macarena de Sevilla y en la Unidad de Lípidos del Hospital Infanta Elena de Huelva. Implicación del laboratorio en la consecución de objetivos terapéuticos. Estudio ARIAN.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Appendix A. En representación del Grupo de trabajo pilotaje proyecto ARIAN-Andalucía

Begoña Gallardo Alguacil, Eva Nadiejda Gutiérrez Cortizo, Francisco Javier Caballero Granada, Elena Sánchez Ruiz Granados, Guadalupe Bueno Rodríguez, Marta Rico Rodríguez, Francisco Gonzalvo López, Pilar Carrasco Salas, Miguel Ángel Castaño López, Antonio León Justel.

## Bibliografía

1. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe—epidemiological update 2015. *Eur Heart J*. 2015;36:2696–705.
2. Instituto Nacional de Estadística [consultado julio 2020]. Disponible en: [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736176780&menu=resultados&idp=1254735573175#!tabs-1254736194710](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=resultados&idp=1254735573175#!tabs-1254736194710).
3. Núñez-Cortés JM, Alegría E, Álvarez-Sala WL, Ascaso Gimilic J, Lahoz Rallo C, Mantilla Morató T, et al. Documento de abordaje de la dislipidemia. *Sociedad Española de Arterioesclerosis (parte I)*. *Clin Invest Arterioscl*. 2011;23:278–88.
4. Cooney MT, Dudina A, Whincup P, Capewell S, Menotti A, Jousilahti P, et al. SCORE Investigators. Re-evaluating the Rose approach: Comparative benefits of the population and high-risk preventive strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:541–9.
5. Arango SS. Biomarcadores para la evaluación de riesgos para la salud humana. *Rev Fac Nac Salud Pública*. 2012;30:75–82.
6. Wilson P. Assessing coronary heart disease risk with traditional and novel risk factors. *Clin Cardiol*. 2004;27 6 Suppl 3. III7-11.
7. Albert M, Glynn R, Ridker P. Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham Coronary Heart Disease Risk Score. *Circulation*. 2003;108:161–5.
8. Ference BA, Graham I, Tokgozoglul L, Catapano AL. Impact of lipids on cardiovascular health: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:11411156.
9. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: Current status. *Eur Heart J*. 2010;31:2844–53.
10. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR, et al., Emerging Risk Factors Collaboration. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA*. 2009;302:412–23.
11. Baltodano AA, Esquivel AM, Mas Romero C. Guías para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica empezando desde la niñez. *Rev Costarric Cardiol*. 2004;6:63–72.
12. Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C, Mora S, Remaley AT, Ros E, et al. European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative Quantifying Atherogenic Lipoproteins: Current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL cholesterol. A consensus statement from EAS and EFLM. *Clin Chem*. 2018;64:1006–33.
13. Watts GF, Sullivan DR, Poplawski N, van Bockxmeer F, Hamilton-Craig I, Clifton PM, et al., FH Australasia Network Consensus Working Group. Integrated guidance for enhancing the care of familial hypercholesterolaemia in Australia. *Heart Lung Circ*. 2020 Dec 9;S1443-9506:31505–15.
14. González-Juanatey JR, Millán J, Alegría E, Guijarro C, Lozano JV, Vitale GC. Prevalence and characteristics of lipid abnormalities in patients treated with statins in primary and



- secondary prevention in Spain: DYSIS-Spain Study. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:286–94.
15. Pedro-Botet J, Flores-Le Roux JA, Mostaza JM, Pintó X, de la Cruz JJ, Banegas JR, en nombre del grupo de investigadores EDICONDIS-ULISEA. Atherogenic dyslipidemia: Prevalence and management in lipid clinics. *Rev Clin Esp.* 2014;214:491–8.
  16. Mach F, Baigent CA, Catapano A, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020 Jan 1;41:111–88.
  17. Pichler G, Amigo N, Tellez-Plaza M, Pardo-Cea MA, Dominguez-Lucas A, Marrachelli VG, et al. LDL particle size and composition and incident cardiovascular disease in a South-European population: The Hortega-Liposcale Follow-up Study. *Int J Cardiol.* 2018 Aug 1;264:172–8.
  18. Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation.* 2004 Jun 15;109 23 Suppl 1. III2-7.
  19. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al. The residual risk reduction initiative: A call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol.* 2008;102 Suppl.10:1K–34K.
  20. Millán Núñez-Cortés J, Pedro-Botet J, Brea-Hernando A, Díaz-Rodríguez Á, González-Santos P, Hernández-Mijares A, et al. Use of expert consensus to improve atherogenic dyslipidemia management. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:36–44.
  21. Kotseva K, Wood D, de Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U, et al. EUROASPIRE.III: A survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16:121–37.
  22. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, McPherson R, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol.* 2013;29:151–67.
  23. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;73:e285–350.
  24. Evolución del riesgo cardiovascular en la población andaluza: 1992-2007. Estudio DRECA 2. Sevilla, España: Dirección General de Salud Pública y Participación, Informes técnicos, Servicio Andaluz de Salud, Consejería de Salud; 1999.
  25. Nordestgaard BG. Lipoproteínas ricas en triglicéridos y enfermedad cardiovascular aterosclerótica: nuevos conocimientos de epidemiología, genética y biología. *Circ Res.* 2016;118:547–63.
  26. Thomsen M, Varbo A, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Triglicéridos bajos sin ayuno y mortalidad por todas las causas reducida: un estudio de aleatorización mendeliana. *Acta Bioquím Clin Latinoam.* 2014;48:491–501.
  27. De Wolf HA, Langlois MR, Suvisaari J, Aakre KM, Baum H, Collinson P, et al. EFLM Task Group on Cardiac Markers. How well do laboratories adhere to recommended guidelines for dyslipidaemia management in Europe? The CARDiac MARKer Guideline Uptake in Europe (CAMARGUE) study. *Clin Chim Acta.* 2020;508:267–72.
  28. Rasmussen KL. Plasma levels of apolipoprotein E, APOE genotype and risk of dementia and ischemic heart disease: A review. *Atherosclerosis.* 2016;255:145–55.
  29. Liehn EA, Ponomariov V, Diaconu R, Streata I, Ioana M, Crespo-Avilan GE. Apolipoprotein E in cardiovascular diseases: Novel aspects of an old-fashioned enigma. *Arch Med Res.* 2018;49:522–9.
  30. Jansen AC, van Aalst-Cohen Tanck MW, Trip MD, Lansberg PJ, Liem AH, et al. La contribución de los factores de riesgo clásicos a la enfermedad cardiovascular en la hipercolesterolemia familiar: datos en 2400 pacientes. *J Intern Med.* 2004;256:482.
  31. Alonso B, Andres R, Mata EN, Fuentes-Jiménez F, Badimón L, López-Miranda J, et al. SAFEHEART Investigators. Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia: An important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J Am Coll Cardiol.* 2014 May 20;63:1982–9.
  32. Ellis KL, Pérez de Isla L, Alonso R, Fuentes F, Watts GF, Mata P. Value of measuring lipoprotein(a) during cascade testing for familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Mar 12;73:1029–39.
  33. Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Ascaso JF, Valdivielso P, en nombre de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Standards for global cardiovascular risk management arteriosclerosis. *Clin Investig Arterioscler.* 2019 Jul;31 Suppl 1:1–43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2019.03.004>. Epub 2019 Apr 11; PMID: 30981542.