

# Documento de consenso para la determinación e informe del perfil lipídico en laboratorios clínicos españoles

*Teresa Arrobas<sup>a,1</sup>, Carlos Guijarro<sup>b,1</sup>, Raquel Campuzano<sup>c,1</sup>, Manuel Rodríguez Piñero<sup>d</sup>, José Francisco Valderrama Marcos<sup>e</sup>, Antonio M Botana López<sup>f</sup>, Ana Morais López<sup>g</sup>, José Antonio García Donaire<sup>h</sup>, Juan Carlos Obaya<sup>i</sup>, Luis Castilla Guerra<sup>j</sup>, Vicente Pallares Carratalá<sup>k</sup>, Isabel Egocheaga Cabello<sup>l</sup>, Mercedes Salgueira Lazo<sup>m</sup>, María Mar Castellanos Rodrigo<sup>n</sup>, José María Mostaza Prieto<sup>o</sup>, Juan José Gómez Doblaz<sup>p</sup>, Antonio Buño Soto<sup>q</sup> en representación del Grupo Multidisciplinar de Trabajo de Lípidos y Riesgo Vascular*

<sup>a</sup> Miembro de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQCML). Laboratorio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla (España).

<sup>b</sup> Miembro de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA). Unidad de Medicina Interna. Hospital Universitario Fundación de Alcorcón. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid (España).

<sup>c</sup> Miembro de la Sociedad Española de Cardiología (SEC). Unidad de Cardiología. Hospital Universitario Fundación de Alcorcón. Madrid (España).

<sup>d</sup> Miembro de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular (SEACV). Unidad Intercentros Cádiz - Jerez de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz (España).

<sup>e</sup> Miembro de la Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular y Endovascular (SECCE). Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga (España).

<sup>f</sup> Miembro de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN). Sección de Endocrinología. Hospital Universitario Lucus Augusti de Lugo. Lugo (España).

<sup>g</sup> Miembro de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP). Unidad de Nutrición Infantil y Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario La Paz. Madrid (España).

<sup>h</sup> Miembro de la Sociedad Española de Hipertensión - Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Unidad de Hipertensión Arterial. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid (España).

<sup>i</sup> Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC). Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. CS La Chopera. Alcobendas. Madrid (España).

<sup>j</sup> Miembro de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Unidad de Hipertensión, Lípidos y Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen Macarena. PCDV Departamento de Medicina. Universidad de Sevilla. Sevilla (España).

<sup>k</sup> Miembro de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Unidad de Vigilancia de la Salud. Unión de Mutuas. Universitat Jaume I. Castellón (España).

<sup>l</sup> Miembro de la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG). Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. CS Isla de Oza. Madrid (España).

<sup>m</sup> Miembro de la Sociedad Española de Nefrología (SEN). Unidad de Nefrología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla (España).

<sup>n</sup> Miembro de la Sociedad Española de Neurología (SEN). Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña - Instituto de Investigación Biomédica A Coruña. A Coruña (España). Coordinadora del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN.

<sup>o</sup> Miembro de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA). Unidad de Medicina Interna. Hospital Carlos III de Madrid. Madrid (España).

<sup>p</sup> Miembro de la Sociedad Española de Cardiología (SEC). Unidad de Cardiología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga (España).

<sup>q</sup> Miembro de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario La Paz. Madrid (España).

## Correspondencia

Carlos Guijarro  
 Hospital Universitario Fundación Alcorcón-Universidad Rey Juan Carlos.  
 C/ Budapest, n.º 1. 28922 Alcorcón. Madrid (España).

## Correo electrónico

carlos.guijarroh@salud.madrid.org; carlos.guijarro@urjc.es

## COLABORADORES

### Comisión de Lípidos de la SEQCML

Nuria Amigó Grau. Biosfer Teslab. IISPV. CIBERDEM. Universidad Rovira i Virgili. Tarragona (España).

Pilar Calmarza Calmarza. Departamento de Bioquímica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza (España).

Silvia Camòs Anguila. Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona (España).

Beatriz Candás Estébanez. Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital de Barcelona. IDIBELL. Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona (España).

María José Castro Candas. Laboratorio Clínico Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona (España).

Carla Fernández Prendes. Laboratorio de Bioquímica. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Barcelona (España).

Irene González Martínez. Instituto Universitario de Biotecnología y Biomedicina (BIOTECMED). Universidad de Valencia. Burjassot. Valencia (España).

María Martín Palencia. Hospital Universitario de Burgos. Burgos (España).

Carlos Romero Román. Laboratorio de Bioquímica Clínica. Hospital de Albacete. Albacete (España).

José Puzo Foncillas. Bioquímica Clínica Laboratorio Hospital General San Jorge. Huesca (España).

### Sociedad Española de Cardiología

Almudena Castro Conde. Unidad de Rehabilitación Cardíaca. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz. Madrid (España).

Rosa Fernández Olmo. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Jaén. Jaén (España).



El contenido de la Revista Clínica de Medicina de Familia está sujeto a las condiciones de la licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0

## RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) siguen siendo la principal causa de muerte en nuestro país. El control adecuado de las alteraciones del metabolismo lipídico es un reto clave en prevención cardiovascular que está lejos de alcanzarse en la práctica clínica real. Existe una gran heterogeneidad en los informes del metabolismo lipídico de los laboratorios clínicos españoles, lo que puede contribuir al mal control del mismo. Por ello, un grupo de trabajo de las principales sociedades científicas implicadas en la atención de los pacientes de riesgo vascular, hemos elaborado este documento con una propuesta básica de consenso sobre la determinación del perfil lipídico básico en prevención cardiovascular, recomendaciones para su realización y unificación de criterios para incorporar los objetivos de control lipídico adecuados al riesgo vascular de los pacientes en los informes de laboratorio.

**Palabras clave:** consenso, panel de lípidos, enfermedades cardiovasculares, bioquímica, colesterol, lípidos, triglicéridos, lipoproteína (a).

## CONSENSUS DOCUMENT TO DETERMINE AND REPORT THE LIPID PROFILE IN SPANISH CLINICAL LABORATORIES

### ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CVD) continue to be the main cause of death in Spain. Adequate control of lipid metabolism disorders is a key challenge in cardiovascular prevention that is far from achieved in real clinical practice. There is a major heterogeneity in the reports of lipid metabolism from Spanish clinical laboratories, which may contribute to its poor monitoring. For this reason, a working group of the main scientific societies involved in the care of patients at vascular risk, has drawn up this document with a consensus proposal on the determination of the basic lipid profile in cardiovascular prevention, recommendations for its implementation and combining the criteria to incorporate the lipid monitoring goals suitable for the vascular risk of the patients in the laboratory reports.

**Keywords:** Consensus, Lipid Panel, Cardiovascular Diseases, Biochemistry, Cholesterol, Lipids, Triglycerides, Lipoprotein (a).

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) que incluyen la cardiopatía coronaria y el accidente cerebrovascular, siguen siendo la principal causa de muerte y discapacidad en el mundo<sup>1</sup>. En nuestro país son la primera causa de muerte, por delante de los tumores y de la COVID-19 incluso en el año de su mayor expresión clínica<sup>2</sup>. La arteriosclerosis, como proceso patológico subyacente a la mayoría de las ECV, es una enfermedad que se desarrolla durante décadas y cuyos principales factores de riesgo están bien caracterizados. Uno de los factores de riesgo cuyo tratamiento ha demostrado ser capaz de reducir la morbimortalidad cardiovascular es la dislipidemia<sup>3,4</sup>. A pesar de disponer de un amplio arsenal terapéutico para el tratamiento de la misma, el grado de control de las alteraciones lipídicas es claramente subóptimo, en especial en los pacientes de riesgo cardiovascular (muy) elevado, en los que la reducción de riesgo absoluto es más importante<sup>5-8</sup>.

Recientemente se han actualizado las guías europeas de prevención cardiovascular<sup>9</sup>, que son las suscritas por las principales sociedades científicas españolas implicadas en la atención de estos pacientes, incluido el Comité Español Interdisciplinario de Prevención Vascular (CEIPV)<sup>10-13</sup>.

Frente a un amplio consenso sobre los objetivos de tratamiento hipolipemiente ajustado al riesgo vascular, los informes de los laboratorios de bioquímica continúan ofreciendo valores de referencia basados en la distribución de los valores en la población general, eludiendo con frecuencia informar de los valores «deseables» en función del riesgo vascular de los pacientes. Pese al documento SEA-SEC 2018<sup>14,15</sup>, muchos informes describen como «normales» valores lipídicos muy por encima de los valores «deseables» en términos de prevención cardiovascular<sup>16</sup> o como «anormalmente bajos» valores lipídicos deseables desde el punto de vista de prevención cardiovascular. Esta información puede ser malinterpretada y

conducir a la abstención terapéutica en pacientes con valores «normales» y a la reducción de la intensidad del tratamiento en pacientes con valores «anormalmente bajos». Por ello, un grupo de trabajo de las principales sociedades científicas implicadas en la atención de los pacientes de riesgo vascular ha elaborado este documento con una propuesta básica de consenso sobre la determinación del perfil lipídico básico en prevención cardiovascular, recomendaciones para su realización y unificación de criterios para incorporar los objetivos de control lipídico adecuados al riesgo vascular de los pacientes en los informes de laboratorio<sup>17,18</sup>.

## CONSIDERACIONES PREANALÍTICAS

### ¿Cómo, cuándo y a quién debemos solicitar un perfil lipídico?

La determinación del perfil lipídico es necesaria para conocer el riesgo de presentar ECV en la población aparentemente sana o condiciones clínicas de especial riesgo, incluidos los pacientes que van a ser sometidos a cirugía cardíaca. También se requiere para la monitorización de la eficacia terapéutica y la adherencia al tratamiento hipolipemiente. Es imprescindible en prevención cardiovascular, especialmente en personas de alto riesgo o con familiares de alto riesgo. Asimismo, es parte de la valoración global de otras patologías que cursan con dislipidemias secundarias. El grupo de trabajo considera una referencia adecuada las recomendaciones recientes de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>9</sup>, recientemente traducidas<sup>10</sup> y suscritas por el CEIPV<sup>13</sup> (**tabla 1A y 1B**).

### Factores que influyen en la determinación del perfil lipídico del paciente

Múltiples factores pueden influir en los parámetros analíticos; preferiblemente, la toma de muestra debe realizarse en un estado metabólicamente estable<sup>19</sup> (recomendación 1).

**Tabla 1A. Determinación de lípidos para valoración de riesgo vascular<sup>36</sup>**

<p><b>Pacientes sin tratamiento hipolipemiente</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Se recomienda la evaluación de riesgo vascular sistemática completa para personas con cualquier factor de riesgo vascular mayor (p. ej., antecedentes familiares de ECV prematura, HF, factores de riesgo de ECV como tabaquismo, hipertensión arterial, DM, hiperlipemia, obesidad, enfermedad renal crónica o comorbilidades que aumenten el riesgo de ECV)</li> <li>Considerar la evaluación sistemática u oportunista del RCV en hombres &gt; 40 años y mujeres &gt; 50 o posmenopáusicas de la población general sin factores de riesgo</li> <li>Considerar una reevaluación tras 5 años (o antes si el riesgo se acerca a los umbrales de tratamiento) para todas las personas que hayan pasado un cribado de riesgo de ECV durante un cribado oportunista</li> <li>No se recomienda la evaluación sistemática del RCV en hombres &lt; 40 años y mujeres &lt; de 50 años sin factores de RCV conocidos</li> </ol>
<p><b>Monitorización de eficacia terapéutica y adherencia al tratamiento hipolipemiente</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Antes de iniciar el tratamiento con fármacos hipolipemiantes, hay que hacer dos determinaciones separadas 1-2 semanas, excepto tras un evento cardiovascular y en los pacientes con riesgo muy alto con indicación de tratamiento inmediato</li> <li>Después de iniciar el tratamiento hipolipemiente, repetir la determinación analítica.             <ul style="list-style-type: none"> <li>Tras evento vascular aterosclerótico agudo, a las 4-6 semanas</li> <li>En pacientes estables desde el punto de vista cardiovascular, a las 8 ± 4 semanas</li> </ul> </li> <li>Una vez que el paciente ha alcanzado el objetivo de lípidos óptimo, los lípidos se deben medir anualmente</li> </ol>

DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedades cardiovasculares; HF: hipercolesterolemia familiar; RCV: riesgo cardiovascular.

**Tabla 1B. Objetivos lipídicos según riesgo cardiovascular<sup>9</sup>**

<ul style="list-style-type: none"> <li>En RCV muy alto se recomienda una reducción del 50% del valor basal y un objetivo de c-LDL &lt; 1,4 mmol/L (&lt; 55 mg/dL)</li> <li>En RCV alto se recomienda una reducción del 50% del valor basal y un objetivo de c-LDL &lt; 1,8 mmol/L (&lt; 70 mg/dL)</li> <li>En RCV moderado se debe considerar un objetivo de c-LDL &lt; 2,6 mmol/L (&lt; 100 mg/dL)</li> <li>En RCV bajo se puede considerar un objetivo de c-LDL &lt; 3,0 mmol/L (&lt; 116 mg/dL)</li> </ul>
<p><b>Sospechar HF</b> en pacientes que tengan ECV arteriosclerótica antes de los 55 años (hombres) o de los 60 (mujeres), en personas con un familiar que haya tenido ECV prematura, quienes tengan familiares con xantomas tendinosos, pacientes con c-LDL muy aumentado (adultos, &gt; 5 mmol/L [190 mg/dL]; niños, &gt; 4 mmol/L [150 mg/dL]) y familiares de primer grado de pacientes con HF</p>
<p>En niños, se recomienda hacer las pruebas desde los 5 años o antes cuando se sospeche HF homocigota</p>

ECV: enfermedades cardiovasculares; HF: hipercolesterolemia familiar; RCV: riesgo cardiovascular; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad.

**RECOMENDACIÓN 1**

Se desaconseja la determinación de niveles lipídicos en el contexto de un proceso inflamatorio agudo no cardiovascular.  
Se recomienda la determinación de niveles lipídicos en las primeras 24 horas de un proceso isquémico agudo arterioscleroso.

Estilo de vida y condiciones fisiopatológicas del paciente:

Deben mantenerse hábitos estables las 2 semanas previas a la extracción.

- No hacer ejercicio físico extremo antes de la extracción.
- Permanecer sentado 15 minutos antes de la extracción.

- Se recomienda para la estandarización de la flebotomía: obtención de la sangre venosa con el paciente en posición sentada (puede existir concentración más baja de colesterol total [c-T] y colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad [c-LDL] en posición supina). Descartar dislipidemias secundarias y asociadas a tratamiento farmacológico Anexo. Material suplementario. **Tabla 1A**<sup>20,21</sup>.
- Esperar un mínimo de 2-4 semanas tras un proceso inflamatorio agudo, pues puede provocar descenso del c-T, del del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y un incremento de triglicéridos (TG)<sup>22-25</sup>.
- Se recomienda una determinación de parámetros lipídicos tras síndrome coronario agudo (u otro proceso isquémico agudo) en las primeras 24 horas<sup>26-28</sup>. Si se realiza >24 horas después del proceso agudo, debe tenerse en cuenta en la toma de decisiones que los niveles de c-T y c-LDL pueden estar disminuidos en relación con los habituales del paciente. Se recomienda la determinación de los niveles de lipoproteína (a) [Lp(a)] en los pacientes en los que no se haya determinado previamente. Aunque los niveles de Lp(a) pueden elevarse en el contexto de un proceso agudo, la variación es modesta<sup>29,30</sup>, lo que permite detectar a pacientes con Lp(a) marcadamente elevada en fase precoz.

¿Es necesario el ayuno para el análisis del perfil lipídico?

- La mayor parte de las determinaciones lipídicas ofrecen resultados similares independientemente de la situación de ayuno del paciente<sup>31</sup>.
- Las principales guías clínicas no exigen ayuno al menos para una evaluación inicial del riesgo o para diagnosticar una hipercolesterolemia aislada como hipercolesterolemia familiar (HF) o Lp(a) elevada sin elevación concomitante de TG. Los lípidos sin ayunas pueden predecir mejor el riesgo de ECV ya que reflejan mejor el estado posprandial del paciente y la influencia del riesgo residual<sup>32</sup>.
- La concentración de TG en plasma es la única magnitud que cambia significativamente tras la ingesta<sup>32</sup>. Dada la inexactitud de la ecuación de Friedewald en pacientes con TG > 150 mg/dL, es preferible realizar la estimación de c-LDL por la fórmula de Martin/Hopkins<sup>33</sup> (Anexo. Material suplementario. **Tabla 3**) o utilizar el c-no HDL en estos pacientes.
- Se recomienda ayuno si TG ≥ 4,5 mmol/L (≥ 398 mg/dL) antes de iniciar tratamientos farmacológicos que pueden causar hipertrigliceridemia grave (por ejemplo, isotretinoína), en individuos genéticamente predispuestos, con historia de pancreatitis hipertrigliceridémica y cuando se hagan pruebas de laboratorio adicionales que requieran muestras en ayunas o matutinas (por ejemplo, glucosa en ayunas o marcadores con ritmo circadiano).
- Las mediciones de los perfiles de lípidos en ayunas y no ayunas deben considerarse complementarias y no mutuamente excluyentes.

- Las determinaciones de colesterol y TG se llevan a cabo de modo habitual mediante métodos enzimáticos, con una variabilidad de las determinaciones <10% (Anexo. Material suplementario. **Tabla 2**)<sup>18</sup>. No obstante, debido a la variabilidad biológica intraindividual y en las condiciones de recolección de la muestra de los parámetros lipídicos (≈20% para TG y ≈10% para c-HDL y c-LDL), es razonable realizar una segunda determinación de parámetros lipídicos en los pacientes en prevención primaria que no tengan una indicación claramente establecida para iniciar tratamiento hipolipemiente sin demora<sup>18</sup>.

#### RECOMENDACIÓN 2

Generalmente, no se requiere ayuno para la determinación de un perfil de lípidos en la valoración del riesgo inicial. Si la concentración de TG es ≥ 4,5 mmol/L (≥ 398 mg/dL), es recomendable una segunda determinación en ayunos para confirmación.

### CONSIDERACIONES ANALÍTICAS

#### ¿Se debe informar de la metodología analítica?

La cuantificación de parámetros lipídicos debe hacerse siempre con la misma metodología. En caso de producirse un cambio, este debe ser notificado. El conocimiento del método analítico empleado para la determinación de parámetros lipídicos es necesario, ya que pueden existir diferentes interferencias o interpretaciones erróneas (recomendación 3).

#### RECOMENDACIÓN 3

Informar de la metodología de las técnicas analíticas o de la modificación de unidades es esencial para una correcta interpretación de los resultados de laboratorio.

#### Métodos para determinar el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad

El método de referencia para la determinación de c-LDL es la separación de lipoproteínas en gradiente de densidad por ultracentrifugación, una técnica tediosa y solo disponible en laboratorios especializados. Por este motivo, tradicionalmente se hace una estimación a partir de la medición del colesterol y TG totales (por métodos enzimáticos) y la determinación directa del c-HDL. La fórmula de Friedewald es la utilizada con más frecuencia<sup>34</sup>.

#### Fórmula de Friedewald para la estimación del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (en mg/dL)

La fórmula de Friedewald asume la ausencia de quilomicrones y una proporción fija de colesterol/TG en las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) (1/5 en mg/dL; 1/2,2 en mmol/L). Debido a que la relación TG:colesterol en las VLDL aumenta progresivamente a medida que la hipertrigliceridemia se acentúa, la ecuación sobrestima el colesterol de las VLDL y, por tanto, subestima el c-LDL en pacientes hipertriglicéridémicos. La ecuación presenta una exactitud aceptable cuando la concentración de TG es <200 mg/dL y a partir de TG >400 mg/dL no debe utilizarse.

$$cLDL^1 = c - T - cHDL - \frac{TG}{5}$$

La ecuación de Martin-Hopkins reemplaza el número 5 de la estimación de Friedewald (c-VLDL= TG/5) por divisores que varían según los valores de TG y c-no HDL del paciente (Anexo. Material suplementario. **Tabla 3**)<sup>33</sup>. La ecuación de Martin-Hopkins muestra una mejor precisión que la de Friedewald para TG >150 mg/dL, para niveles de c-LDL <100 mg/dL, y especialmente para <70 mg/dL.

La fórmula de Sampson es más compleja y presenta resultados similares a la de Martin-Hopkins para pacientes con TG <400 mg/dL, por lo que es de uso menos frecuente. En los pacientes con TG >400 mg/dL no es recomendable el uso de fórmulas para la estimación del c-LDL por su menor fiabilidad.

La ultracentrifugación, método clásico de referencia para la determinación de c-LDL, es un método laborioso que solo se emplea en laboratorios muy especializados. Disponemos de un método directo para su cuantificación, preciso y ampliamente disponible en muchos laboratorios. La implementación de este marcador se recomienda cuando los TG son >400 mg/dL o cuando las LDL son <70 mg/dL, situación en la cual las fórmulas de estimación del c-LDL son más inexactas<sup>33</sup>.

Si no se dispone de determinación directa de c-LDL, se recomienda el uso del c-no HDL como marcador del colesterol «aterogénico»<sup>35</sup> o la determinación de apolipoproteína B (Apo B, ver más adelante). El c-no HDL no requiere la determinación de TG, no se ve influido por el ayuno y tiene una alta correlación con los niveles de Apo B.

#### RECOMENDACIÓN 4

La ecuación de Friedewald es precisa en la mayoría de los pacientes con c-LDL >100 mg/dL y TG <150 mg/dL. La ecuación modificada de Martin-Hopkins es preferible para el cálculo de c-LDL, sobre todo en pacientes con concentraciones bajas de c-LDL <100 (70) mg/dL, concentraciones de TG de 150-400 mg/dL y en muestras sin ayuno. Los ensayos de c-LDL directo deben usarse para la evaluación de c-LDL cuando la concentración de TG es ≥400 mg/dL.

En pacientes con elevación importante de Lp(a), la estimación de c-LDL debe corregirse con la fórmula:

$$c\text{-LDL corregido por Lp(a) (mg/dL)} = c\text{-LDL (mg/dL)} - [Lp(a) \text{ (mg/dL)} \times 0,30]$$

$$c\text{-LDL corregido por Lp(a) (mmol/L)} = c\text{-LDL (mmol/L)} - [Lp(a) \text{ (mg/dL)} \times 0,0078]$$

La posible elevación de Lp(a) debe tenerse en consideración en especial en pacientes subsaharianos, pacientes con síndrome nefrótico, en diálisis peritoneal o con un descenso del c-LDL deficiente tras recibir tratamiento hipolipemiente.

### CONSIDERACIONES POSTANALÍTICAS

#### Marcadores de «normalidad» y alertas

El laboratorio clínico es clave para la estimación del riesgo cardiovascular de los pacientes con dislipidemia. Es de vital importancia

establecer valores de referencia diferenciados para la población pediátrica.

Es deseable que las determinaciones lipídicas se referencien a los valores deseables en términos de riesgo y prevención cardiovascular<sup>14,16</sup> (recomendación 5). En la **tabla 2** se muestran los valores deseables de los principales parámetros lipídicos de las sociedades europeas de cardiología, arteriosclerosis y medicina de laboratorio de 2019<sup>17,18,36</sup> para adultos.

Aquellos valores que puedan ser considerados como «críticos» deben incorporar una alerta al médico peticionario, como se muestra en la **tabla 3**.

**RECOMENDACIÓN 5**

Los valores de referencia de los parámetros lipídicos en los informes de laboratorio siempre deben referirse al riesgo del paciente y no a valores de normalidad poblacionales. La presencia de asteriscos en valores fuera del intervalo de normalidad poblacional es desaconsejado. Se recomiendan sistemas de alerta para niveles lipídicos extremos sugerentes de dislipidemias graves. Se deben establecer valores específicos para población pediátrica.

**¿Qué parámetros tienen que incluirse en un perfil lipídico básico?**

El perfil lipídico básico debe incluir la determinación de c-T, c-HDL, TG, c-no HDL y c- LDL<sup>9,36-39</sup> (recomendación 6).

**Tabla 2. Valores lipídicos deseables en adultos según las sociedades europeas de cardiología, arteriosclerosis y medicina de laboratorio<sup>17,18,36</sup>**

PARÁMETRO	VALOR DESEABLE EN ADULTOS
<b>Colesterol total</b>	< 200 mg/dL
<b>Colesterol-HDL</b>	> 50 mg/dL (mujeres)
	> 40 mg/dL (hombres)
<b>Colesterol no-HDL</b>	Valores recomendados según el RCV
	• Prevención secundaria y RCV muy alto < 85 mg/dL
	• RCV alto < 100 mg/dL
	• RCV moderado < 130 mg/dL
<b>Colesterol-LDL</b>	Valores recomendados según RCV
	• Prevención secundaria y RCV muy alto < 55 mg/dL
	• RCV alto < 70 mg/dL
	• RCV moderado < 100 mg/dL
	• RCV bajo < 116 mg/dL
<b>Triglicéridos</b>	TG < 150 mg/dL en ayunas
	(TG < 175 mg/dL no en ayunas)
<b>Apolipoproteína B 100</b>	Valores recomendados según RCV
	• Prevención secundaria y RCV muy alto < 65 mg/dL
	• RCV alto < 80 mg/dL
	• RCV moderado < 100 mg/dL
<b>Lp(a)</b>	< 50 mg/dL (< 105 nmol/L)

RCV: riesgo cardiovascular; Lp(a): lipoproteína (a); HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

**Tabla 3. Alertas recomendadas para el sistema informático/informe de laboratorio**

PARÁMETRO	VALOR CRÍTICO	ALERTA
Colesterol total	310 mg/dL	Paciente de alto riesgo vascular
Triglicéridos	TG > 880 mg/dL	Hipertrigliceridemia grave con riesgo de pancreatitis aguda
Colesterol-LDL adultos	> 190 mg/dL	Considerar hipercolesterolemia familiar heterocigota
Colesterol-LDL adultos	> 500 mg/dL	Considerar hipercolesterolemia familiar homocigota
Triada lipídica aterogénica	Si TG > 150 mg/dL y c-HDL < 30 mg/dL c-LDL/Apo B < 1,3 o TG/c-HDL > 2	Triada lipídica orientativa de dislipidemia aterogénica de muy alto riesgo vascular
Lp(a)	> 120 mg/dL	Riesgo muy elevado de enfermedad cardiovascular aterosclerosis y estenosis de la válvula aórtica
Apolipoproteína A 1	< 10 mg/dL	Valorar hipoalfalipoproteinemia
Apolipoproteína B-100	< 10 mg/dL	Valorar abetalipoproteinemia

Apo: apolipoproteína; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; Lp(a): lipoproteína (a); TG: triglicéridos.

Los documentos de consenso de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis y la Sociedad Europea de Medicina de Laboratorio recomiendan también la estimación de partículas remanentes<sup>9,17</sup>. La Lp(a) elevada confiere un aumento del riesgo vascular, por lo que su determinación es también aconsejable al menos una vez en la vida del paciente, dado que los niveles están determinados sustancialmente por la genética<sup>9,17</sup>.

En los pacientes con TG > 400 mg/dL es recomendable la determinación directa del c-LDL para obtener cifras más fiables<sup>40</sup>. Si está disponible, la determinación de Apo B es un marcador de especial interés, puesto que es el mejor marcador del número de lipoproteínas aterogénicas<sup>41</sup>. Si la determinación directa de c-no HDL o Apo B no están disponibles, puede usarse como aproximación el c-no HDL (**figura 1**).

**RECOMENDACIÓN 6**

El perfil lipídico básico ha de consistir en la determinación de c-T, c-HDL, TG, c-no HDL y estimación del c-LDL. La Lp(a) debería evaluarse al menos una vez en la vida. En los pacientes con hipertrigliceridemia leve o moderada es recomendable la determinación de c-no HDL y Apo B para la valoración del riesgo cardiovascular residual.

**¿Cuál es la utilidad de determinar colesterol no asociado a lipoproteínas de alta densidad?**

La estimación del c-no HDL es un cálculo sencillo (c-T – c-HDL), representa el colesterol de las lipoproteínas aterogénicas y tiene una

elevada correlación con los niveles de Apo B. Es el parámetro lipídico de referencia para la estimación del riesgo vascular con las ecuaciones SCORE2 y SCOREOP<sup>9,42,43</sup>. Una ventaja adicional es que no está afectado por el ayuno, puede determinarse en pacientes con concentración de TG >400 mg/dL o servir de orientación en laboratorios que no dispongan de determinación de LDL directo o Apo B<sup>44</sup>.

### ¿Cuándo usar apoproteína B-100?

La Apo B es un excelente predictor de eventos cardiovasculares ya que esta apoproteína está presente en las principales lipoproteínas aterogénicas: LDL, Lp(a), VLDL y lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)<sup>41,45</sup>. La medición de Apo B es equivalente a cuantificar el número de lipoproteínas aterogénicas, ya que cada una de ellas contiene una única molécula de Apo B. Los valores de Apo B no varían por la situación de ayuno. El número de lipopartículas puede también medirse mediante resonancia magnética nuclear (RMN), pero esta técnica no está disponible en práctica clínica asistencial<sup>46</sup>.

La Apo B tiene un valor especial en personas con TG elevados, diabetes mellitus, obesidad, síndrome metabólico o c-LDL muy bajo, en los que la medición o estimación de c-LDL puede ser inexacta, además de no recoger el componente aterogénico de otras lipoproteínas.

#### RECOMENDACIÓN 7

Se recomienda la determinación de Apo B-100 para la evaluación de riesgos, tipificación de dislipidemias y caracterización del tamaño de partículas, y puede preferirse al c-no HDL en personas con hipertrigliceridemia leve a moderada (175-880 mg/dL, diabetes, obesidad, síndrome metabólico o c-LDL muy bajo (<70 mg/dL).

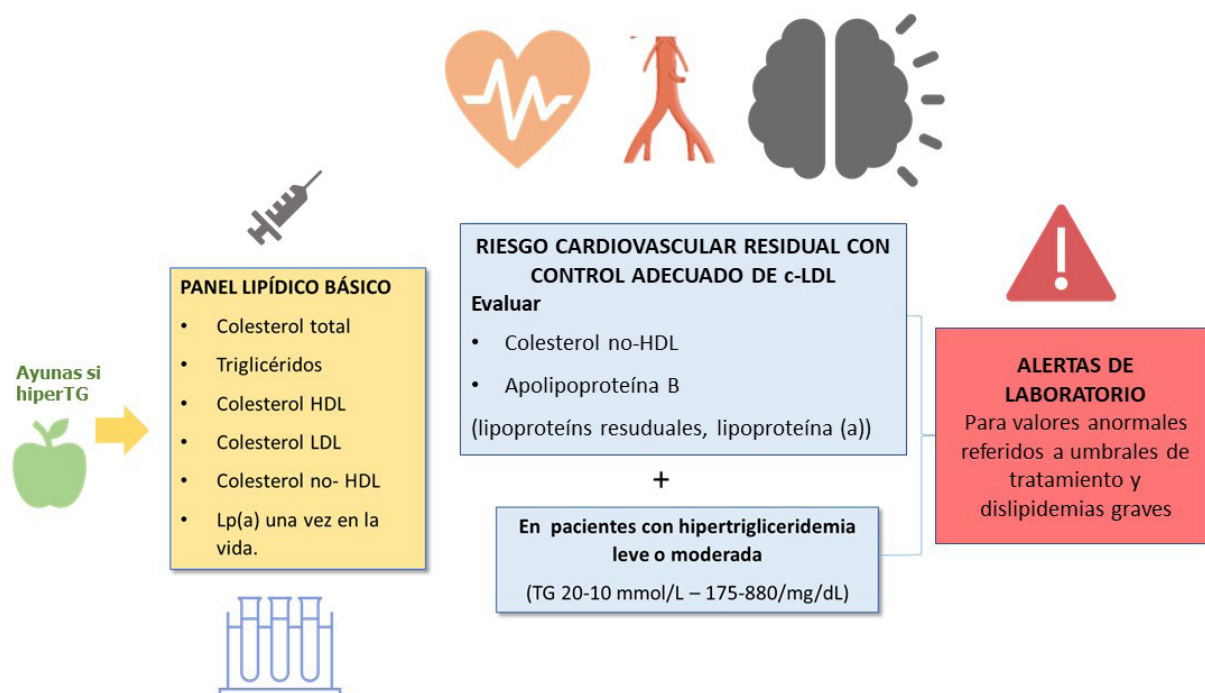
La determinación de Apo B no suele formar parte del perfil lipídico estándar y de los modelos de estimación del riesgo de ECV. Los trastornos monogénicos, como la HF, se pueden reconocer fácilmente a partir del panel de lípidos estándar sin necesidad de medir la Apo B (Anexo. Material suplementario. **Tabla 4**)<sup>47</sup>. Por otro lado, la concentración de Apo B puede ayudar en la tipificación de dislipidemias más graves como la hiperlipidemia familiar combinada y la disbeta-lipoproteinemia familiar<sup>48</sup> Anexo. Material suplementario. **Figura 1**).

### ¿Cuándo determinar lipoproteína (a)?

Se recomienda determinar la Lp(a) al menos una vez en la vida para estimar el riesgo vascular<sup>9,49-52</sup> (recomendación 8). Esta determinación es especialmente relevante en pacientes con ECV prematura, HF, pobre respuesta al tratamiento con estatinas, estenosis aórtica o eventos isquémicos recurrentes y, obviamente, en los familiares de pacientes con Lp(a) elevada. Los pacientes con Lp(a) muy elevada (>180 mg/dL) tienen un riesgo cardiovascular equivalente al de los pacientes con HF heterocigota<sup>53,54</sup>. Uno de los problemas de la medición de la Lp(a) es la variabilidad de resultados con distintas técnicas de detección y la ausencia de una equivalencia directa entre los niveles reportados en mg/dL y nMol/L según las distintas isoformas de apoproteína (a).

La determinación de Lp(a), debido a su marcada influencia genética y falta de tratamientos farmacológicos específicos, solo debe determinarse únicamente una vez en la vida. Las excepciones a esta regla son la transición a la menopausia, el embarazo, el uso de anticonceptivos orales, la enfermedad renal crónica o el síndrome nefrótico, cuando se administre un tratamiento específico para reducir la Lp(a) o para modular las opciones terapéuticas aconsejables, como el uso de inhibidores de PCSK9<sup>55</sup>.

Figura 1. Recomendaciones básicas para el informe de perfil lipídico en laboratorios clínicos españoles



**RECOMENDACIÓN 8**

Determinación de la Lp(a) una vez en la vida, salvo por el desarrollo de circunstancias que puedan implicar cambios importantes, como puede ser el síndrome nefrótico o el tratamiento para reducción de Lp(a).

**¿Debemos valorar la inflamación en el paciente con arteriosclerosis?**

Los procesos inflamatorios crónicos se asocian con un aumento del riesgo cardiovascular independiente del riesgo atribuible por los factores convencionales<sup>56</sup>. La proteína C reactiva de alta sensibilidad es el parámetro analítico que más se ha empleado como marcador de inflamación de baja intensidad. Presenta alta variabilidad y no existe un consenso definido de los valores que deben considerarse como «elevados» para la estimación del riesgo vascular<sup>36</sup>.

**Innovación en el diagnóstico de dislipidemias: parámetros necesarios para la resolución de una e-consulta**

Con el fin de poder hacer una adecuada resolución de la consulta de manera ágil y eficaz, en la **tabla 4** se recogen los parámetros mínimos recomendados que debemos incluir en las e-consultas para el diagnóstico de dislipidemias.

**Tabla 4.** Datos de referencia necesarios para evaluación de riesgo cardiovascular en e-consulta

1. Edad, sexo, IMC y perímetro de cintura/cadera del paciente
2. Breve resumen de antecedentes familiares y personales
3. Factores de riesgo: hábito tabáquico, consumo de alcohol
4. Breve resumen de historia lipídica y tratamientos hipolipemiantes previos
5. Tratamiento completo del paciente
6. Posibles efectos secundarios del tratamiento con fármacos hipolipemiantes
7. Perfil lipídico básico actual: c-T, c-LDL, c-HDL, c-no HDL, TG
8. Problema actual
9. Existencia de estudios genéticos personales o familiares previos
10. En caso de sospecha de hipercolesterolemia familiar: puntuación de la Red de Clínicas de Lípidos Holandesas/OMS (DLCN) <sup>47</sup>
11. En caso de sospecha de hipertrigliceridemia: puntuación de Moulin para diagnóstico de quilomicronemia familiar <sup>57</sup>

IMC: índice de masa corporal; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; c-no HDL: colesterol no ligado a lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos; OMS: Organización Mundial de la Salud.

**BIBLIOGRAFÍA**

- GBD 2017 Causes of Death Collaborators Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Lond Engl.* 2018;392(10159):1736-88. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
- INE Defunciones por causas (lista reducida) por sexo y grupos de edad (7947). [Internet.] INE. [accedido 16 febrero 2022]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=7947#tabs-tabla>.
- Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* s. f. doi: 10.1093/eurheartj/ehz962.
- Royo Bordonada MÁ, Lobos Bejarano JM, Millán Núñez-Cortés J, Villar Álvarez F, Brotons Cuixart C, Camafort Babkowski M, et al. Dislipidemias: un reto pendiente en pre-

vección cardiovascular. Documento de consenso CEIPC/SEA. *Med Clíin.* 2011;137(1):30.e1-30.e13. doi: 10.1016/j.medcli.2011.02.008.

- De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirrakhimov E, Reiner Ž, Rydén L, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis.* 2019;285:135-46. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014.
- Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovias P, Bray S, Kiru G, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;(zwaa047). doi: 10.1093/eurjpc/zwaa047.
- 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 Engl Ed.* 2011;64(4):286-94.
- Robinson JG, Huijgen R, Ray K, Persons J, Kastelein JJP, Pencina MJ. Determining when to add Nonstatin Therapy: A Quantitative Approach. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(22):2412-21. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.928.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. Guía ESC 2021 sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica: Con la contribución especial de la European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Rev Esp Cardiol.* 2022;75(5):364-9. doi: 10.1016/j.recesp.2021.10.016.
- Palacio Portilla EJ, Roquer J, Amaro S, Arenillas JF, Ayo Martín O, Castellanos M, et al. Dislipidemias y prevención del ictus: recomendaciones del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. *Neurología.* 2022;37(1):61-72. doi: 10.1016/j.nrl.2020.07.027.
- Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Real JT, Valdivielso P, et al. Estándares SEA 2022 para el control global del riesgo cardiovascular. *Clínica e Investig en Arterioscler.* 2022;34(3):130-79. doi: 10.1016/j.arteri.2021.11.003.
- Armario P, Brotons C, Elosua R, Alonso de Leciana M, Castro A, Clarà A, et al. Statement of the Spanish Interdisciplinary Vascular Prevention Committee on the updated European Cardiovascular Prevention Guidelines. *Clin E Investig En Arterioscler Publicacion Of Soc Espanola Arterioscler.* 2021;33(2):85-107. doi: 10.1016/j.arteri.2020.11.004.
- Pedro Botet J, Rodríguez Padiál L, Brotons C, Esteban Salán M, García Lerín A, Pintó X, et al. Homogeneización de los valores del perfil lipídico. *Clínica e Investig en Arterioscler.* 2018;30(1):36-48. doi: 10.1016/j.arteri.2017.12.001.
- Pedro Botet J, Rodríguez Padiál L, Brotons C, Esteban Salán M, García Lerín A, Pintó X, et al. El informe analítico ideal del perfil lipídico. Necesidad de un consenso. *Rev Esp Cardiol.* 2018;71(07):512-4. doi: 10.1016/j.recesp.2018.01.004.
- Wright IS. Correct Levels of Serum Cholesterol: Average vs Normal vs Optimal. *JAMA.* 1976;236(3):261-2. doi: 10.1001/jama.1976.03270030015018.
- Nordestgaard BG, Langlois MR, Langsted A, Chapman MJ, Aakre KM, Baum H, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: Consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Atherosclerosis.* 2020;294:46-61. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.12.005.
- Wilson PWF, Jacobson TA, Martin SS, Jackson EJ, Le N-A, Davidson MH, et al. Lipid measurements in the management of cardiovascular diseases: Practical recommendations a scientific statement from the national lipid association writing group. *J Clin Lipidol.* 2021;15(5):629-48. doi: 10.1016/j.jacl.2021.09.046.
- Cooper GR, Myers GL, Smith SJ, Schlant RC. Blood Lipid Measurements: Variations and Practical Utility. *JAMA.* 1992;267(12):1652-60. doi: 10.1001/jama.1992.03480120090039.
- Bays HE, Jones PH, Orringer CE, Brown WV, Jacobson TA. National Lipid Association Annual Summary of Clinical Lipidology 2016. *J Clin Lipidol.* 2016;10(1, Supplment):S1-43. doi: 10.1016/j.jacl.2015.08.002.
- Herink M, Ito MK. Medication Induced Changes in Lipid and Lipoproteins. En: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, De Herder WW, Dhatariya K, et al. (editores). *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
- Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, Shigenaga JK, Moser AH, Feingold KR, et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res.* 2004;45(7):1169-96. doi: 10.1194/jlr.R300019-JLR200.
- Feingold KR, Grundfeld C. The Effect of Inflammation and Infection on Lipids and Lipoproteins. En: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, De Herder WW, Dhatariya K et al. (editores). *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
- Van Leeuwen HJ, Heezius ECJM, Dallinga GM, Van Strijp JAG, Verhoef J, Van Kessel KPM. Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis. *Crit Care Med.* 2003;31(5):1359-66. doi: 10.1097/01.CCM.0000059724.08290.51.
- Páez Guillán EM, Campos Franco J, Alende R, Garitaonandia Y, González Quintela A. Transient hypertriglyceridemia: a common finding during Epstein-Barr virus-induced

- infectious mononucleosis. *Lipids Health Dis.* 2021;20(1):177. doi: 10.1186/s12944-021-01603-9.
26. Shrivastava AK, Singh HV, Raizada A, Singh SK. Serial measurement of lipid profile and inflammatory markers in patients with acute myocardial infarction. *EXCLI J.* 2015;14:517-26. doi: 10.17179/excli2014-671.
  27. Wattanasuwan N, Khan IA, Gowda RM, Vasavada BC, Sacchi TJ. Effect of Acute Myocardial Infarction on Cholesterol Ratios. *Chest.* 2001;120(4):1196-9. doi: 10.1378/chest.120.4.1196.
  28. Rosenson RS. Myocardial injury: the acute phase response and lipoprotein metabolism. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(3):933-40. doi: 10.1016/0735-1097(93)90213-k.
  29. Enkhmaa B, Anuurad E, Berglund L. Lipoprotein (a): impact by ethnicity and environmental and medical conditions. *J Lipid Res.* 2016;57(7):1111-25. doi: 10.1194/jlr.R051904.
  30. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a): Fasting and nonfasting levels, inflammation, and cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2014;234(1):95-101. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.049.
  31. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J.* 2016;37(25):1944-58. doi: 10.1093/eurheartj/ehw152.
  32. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events. *Circulation.* 2008;118(10):993-1001. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.777334.
  33. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Toth PP, Kwiterovich PO, Blumenthal RS, et al. Comparison of a Novel Method vs the Friedewald Equation for Estimating Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels from the Standard Lipid Profile. *JAMA.* 2013;310(19):2061-8. doi: 10.1001/jama.2013.280532.
  34. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Brinton EA, Toth PP, McEvoy JW, et al. Friedewald-Estimated Versus Directly Measured Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Treatment Implications. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(8):732-9. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.079.
  35. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, De Graaf J, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein b as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2011;4(3):337-45. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.110.959247.
  36. Mach F, Baigent C, Catapano AL, 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;41(1):111-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
  37. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation.* s. f.
  38. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 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. *Circulation.* 2019;139(25):e1082-143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625.
  39. Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can J Cardiol.* 2021:S0828-282X(21)00165-3. doi: 10.1016/j.cjca.2021.03.016.
  40. Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, Chapman MJ, Aakre KM, Baum H, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(4):496-517. doi: 10.1515/cclm-2019-1253.
  41. Marston NA, Giugliano RP, Melloni GEM, Park JG, Morrill V, Blazing MA, et al. Association of Apolipoprotein B-Containing Lipoproteins and Risk of Myocardial Infarction in Individuals with and Without Atherosclerosis: Distinguishing Between Particle Concentration, Type, and Content. *JAMA Cardiol.* 2022;7(3):250-6. doi: 10.1001/jamacardio.2021.5083.
  42. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021;42(25):2439-54. doi: 10.1093/eurheartj/ehab309.
  43. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J.* 2021;42(25):2455-67. doi: 10.1093/eurheartj/ehab312.
  44. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA.* 2009;302(18):1993-2000. doi: 10.1001/jama.2009.1619.
  45. Richardson TG, Sanderson E, Palmer TM, Ala-Korpela M, Ference BA, Davey Smith G, et al. Evaluating the relationship between circulating lipoprotein lipids and apolipoproteins with risk of coronary heart disease: A multivariable Mendelian randomisation analysis. *PLoS Med.* 2020;17(3). doi: 10.1371/journal.pmed.1003062.
  46. Pintó X, Masana L, Civeira F, Real J, Ibarretxe D, Candas B, et al. Consensus document of an expert group from the Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA) on the clinical use of nuclear magnetic resonance to assess lipoprotein metabolism (Liposcale®). *Clin E Investig En: Arterioscler Publicación of Soc Española Arterioscler.* 2020;32(5):219-29. doi: 10.1016/j.arteri.2020.04.004.
  47. WHO Human Genetics Programme Familial hypercholesterolaemia (FH): report of a second WHO consultation, Geneva, 4 September 1998. World Health Organization; 1999.
  48. Paquette M, Bernard S, Blank D, Paré G, Baass A. A simplified diagnosis algorithm for dysbetalipoproteinemia. *J Clin Lipidol.* 2020;14(4):431-7. doi: 10.1016/j.jacl.2020.06.004.
  49. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, Koschinsky ML, McNeal CJ, Nordestgaard BG, et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2019;13(3):374-92. doi: 10.1016/j.jacl.2019.04.010.
  50. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, Duell PB, Heffron SP, Kamstrup PR, et al. Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021:ATV.0000000000000147. doi: 10.1161/ATV.0000000000000147.
  51. Cegla J, Neely RDG, France M, Ferns G, Byrne CD, Halcox J, et al. HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a): A call to action. *Atherosclerosis.* 2019;291:62-70. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.011.
  52. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J.* 2022;ehac361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac361.
  53. Burgess S, Ference BA, Staley JR, Freitag DF, Mason AM, Nielsen SF, et al. Association of LPA Variants with Risk of Coronary Disease and the Implications for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA Cardiol.* 2018;3(7):619-27. doi: 10.1001/jamacardio.2018.1470.
  54. Langsted A, Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolaemia: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(7):577-87. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30042-0.
  55. Ascaso JF, Civeira F, Guisjarro C, López Miranda J, Masana L, Mostaza JM, et al. Indicaciones de los inhibidores de proproteína convertasa subtilisina kexina 9 (PCSK9) en la práctica clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) 2019. *Clin e Investig en Arterioscler Publicación of Soc Española Arterioscler.* 2019;31(3):128-39. doi: 10.1016/j.arteri.2019.04.002.
  56. Conrad N, Verbeke G, Molenberghs G, Goetschalckx L, Callender T, Cambridge G, et al. Autoimmune diseases and cardiovascular risk: a population-based study on 19 autoimmune diseases and 12 cardiovascular diseases in 22 million individuals in the UK. *The Lancet.* 2022;400(10354):733-43. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01349-6.
  57. Moulin P, Dufour R, Averna M, Arca M, Cefalù AB, Noto D, et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an «FCS score». *Atherosclerosis.* 2018;275:265-72. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.814.



# ANEXO. MATERIAL SUPLEMENTARIO

## Anexo 1A. Causas de hipercolesterolemia secundaria<sup>20</sup>

CAUSAS SECUNDARIAS DE HIPERCOLESTEROLEMIA			
CONDICIONES CLÍNICAS	Hipotiroidismo	Enfermedad de Gaucher	Síndrome nefrótico
	Hipopituitarismo	Síndrome de Klinefelter	Síndrome hemolítico urémico
	Diabetes mellitus	Enfermedad de Tay-Sachs	Trasplante renal
	Hiperparatiroidismo	Enfermedad de Niemann-Pick	Enfermedad renal crónica
	Síndrome de Cushing	Porfiria aguda intermitente	Nefrosis temprana
	Hepatitis	Gammapatía monoclonal	Anorexia nervosa
	Infección por VIH	Disglobulinemia	Hepatocarcinoma
	Colestasis intrahepática recurrente benigna	Enfermedad hepática obstructiva	Enfermedad por almacenamiento de glucógeno
	Atresia biliar congénita	Trastornos autoinmunes	Hipercalcemia idiopática
	Síndrome de Alagille	Embarazo/lactancia	Lupus eritematoso sistémico
	Enfermedad de ovario poliquístico	Enfermedad obstructiva de las vías respiratorias	Trastornos del complejo inmunoglobulina-lipoproteína
	MEDICAMENTOS	Esteroides anabólicos	Glucocorticoides
Danazol		Amiodarona	Diuréticos (tiazídicos, del asa)
Progestágenos		Fibratos (en HT grave)	Mirtazapina
Isotretinoína		Agentes inmunosupresores	Inhibidores del SGLT2
Anticonceptivos orales		Retinoides	β-bloqueantes
Clopidogrel		Carbamazepina	Ranitidina
Fenobarbital		Fenitoína	Famotidina
Terapia con inhibidores de la proteasa		Ácidos grasos ω-3 de cadena larga (en HT grave)	Ácido docosahexaenoico (en HT grave)

## Anexo 1B. Fármacos que pueden causar dislipemias<sup>21</sup>

FÁRMACOS	COLESTEROL LDL	TRIGLICÉRIDOS	COLESTEROL HDL
<b>CARDIOVASCULAR/ ENDOCRINOLOGÍA</b>			
Amiodarona	↑ variable	↔	↔
β-Bloqueantes <sup>a</sup>	↔	↑ 10-40%	↓ 5-20%
Diuréticos del asa	↑ 5-10%	↑ 5-10%	↔
<i>Thiazide diuretics (high dose)</i>	↑ 5-10%	↑ 5-15%	↔
Inhibidores SGLT2 (cotransportador sodio-glucosa 2)	↑ 3-8%	↔↓	↑ variable
<b>ESTEROIDES</b>			
Estrógenos	↓ 7-20%	↑ 40%	↑ 5-20%
Progestágenos	↑ variable	↓ variable	↓ 15-40%
Moduladores selectivos de receptores estrogénicos	↓ 10-20%	↑ 0-30 <sup>b</sup>	↔
Danazol	↑ 10-40%	↔	↓ 50%
Esteroides anabolizantes	↑ 20%	↔	↓ 20-70%
Corticosteroides	↑ variable	↑ variable	↔
<b>ANTIVIRALES</b>			
Inhibidores de la proteasa	↑ 15-30%	↑ 15-200%	↔
Antivirales directos	↑ 12-27%	↔	↑ 14-20%
<b>Inmunosupresores</b>			
Ciclosporina y tacrolimus	↑ 0-50%	↑ 0-70%	↑ 0-90%
Corticosteroides	↑ variable	↑ variable	↔
<b>MEDICACIÓN CON ACCIÓN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL</b>			
Antipsicóticos de 1.ª generación	↔	↑ 22%	↓ 20%
Antipsicóticos de 2.ª generación	↔	↑ 20-50%	↔
Anticomiciales	↑ variable	↔	↑ variable
<b>Otros</b>			
Retinoides	↑ 15%	↑ 35-100%	↔ <sup>b</sup>
Hormona del crecimiento	↑ 10-25%	↔	↔ ↑ 7%

<sup>a</sup>Varía con los fármacos individuales.

<sup>b</sup>Raloxifeno no se asocia con aumento de triglicéridos, pero estos pueden aumentar hasta un 30% con tamoxifeno.

<sup>c</sup>Datos controvertidos.

Anexo 2. Fuentes de variabilidad analítica<sup>18</sup>

PARÁMETRO	MÉTODO	ANALITO	FUENTES DE VARIABILIDAD	DESVIÓ SISTEMÁTICO (%)	PRECISIÓN (%)	ERROR TOTAL (%)
Colesterol (CT)	Enzimático	Colesterol esterificado y no esterificado		1,4	2,6	5,7
Triglicéridos (TG)	Enzimático	Triglicéridos, diglicéridos, monoglicéridos, glicerol libre	A. Tiempo y composición de la última ingesta B. Deficiencia de glicero kinasa 1/1500 en EE.UU.)	0,4	3,8	6,7
Colesterol de lipoproteínas de alta densidad (c-HDL, c-HDL directo)	Precipitación + enzimático		A. Temperatura de transporte y almacenamiento previo al análisis B. Agente precipitante C. Tiempo Tiempo y composición de última ingesta D. TG elevados E. Lp(a) elevada	3,4	5,3	12,2
Colesterol de lipoproteínas de baja densidad calculado (Friedwald; c-LDL calculado)	Cálculo	$c\text{-LDL} = \text{colesterol total} - c\text{-HDL} - \frac{\text{triglicéridos}}{5}$	A. Tiempo y composición de última ingesta D. TG elevados E. Lp(a) elevada	2,0	4,8	9,9
Colesterol de lipoproteínas de baja densidad (medición directa)	Precipitación + enzimático		A. tiempo y composición de última ingesta B. niveles de TG2 C. niveles de c-HDL D. Lp(a) elevada	6,1	5,1	14,6
c-no HDL	Cálculo	CT-c-HDL	Igual que CT y c-HDL	1,2	3,3	6,7

**Anexo 3.** Cocientes TG/VLDL colesterol basado en niveles de TG y colesterol no HDL (modificación de la ecuación de Friedewald por Martin Hopkins)

TRIGLICÉRIDOS (MG/DL)	C-NO HDL (MG/DL)					
	<100	100-129	130-159	160-189	190-219	≥220
7-49	3,5	3,4	3,3	3,3	3,2	3,1
50-56	4,0	3,9	3,7	3,6	3,6	3,4
57-61	4,3	4,1	4,0	3,9	3,8	3,6
62-66	4,5	4,3	4,1	4,0	3,9	3,9
67-71	4,7	4,4	4,3	4,2	4,1	3,9
72-75	4,8	4,6	4,4	4,2	4,2	4,1
76-79	4,9	4,6	4,5	4,3	4,3	4,2
80-83	5,0	4,8	4,6	4,4	4,3	4,2
84-87	5,1	4,8	4,6	4,5	4,4	4,3
88-92	5,2	4,9	4,7	4,6	4,4	4,3
93-96	5,3	5,0	4,8	4,7	4,5	4,4
97-100	5,4	5,1	4,8	4,7	4,5	4,3
101-105	5,5	5,2	5,0	4,7	4,6	4,5
106-110	5,6	5,3	5,0	4,8	4,6	4,5
111-115	5,7	5,4	5,1	4,9	4,7	4,5
116-120	5,8	5,5	5,2	5,0	4,8	4,6
121-126	6,0	5,5	5,3	5,0	4,8	4,6
127-132	6,1	5,7	5,3	5,1	4,9	4,7
133-138	6,2	5,8	5,4	5,2	5,0	4,7
139-146	6,3	5,9	5,6	5,3	5,0	4,8
147-154	6,5	6,0	5,7	5,4	5,1	4,8
155-163	6,7	6,2	5,8	5,4	5,2	4,9
164-173	6,8	6,3	5,9	5,5	5,3	5,0
174-185	7,0	6,5	6,0	5,7	5,4	5,1
186-201	7,3	6,7	6,2	5,8	5,5	5,2
202-220	7,6	6,9	6,4	6,0	5,6	5,3
221-247	8,0	7,2	6,6	6,2	5,9	5,4
248-292	8,5	7,6	7,0	6,5	6,1	5,6
293-399	9,5	8,3	7,5	7,0	6,5	5,9
≥ 400	11,9	10,0	8,8	8,1	7,5	6,7

Modificado de: Martin SS, et al.<sup>33</sup>

**Anexo 4. Criterios de la Red de Clínicas de Lípidos Holandesas para el Diagnóstico de Hipercolesterolemia familiar<sup>47</sup>**

CRITERIOS	PUNTOS
<b>1. Historia familiar</b>	
Familiar de primer grado con enfermedad coronaria o vascular conocida (hombres < 55 años y mujeres < 60 o familiar de primer grado con c-LDL conocido por encima del percentil 95)	1
Familiar de primer grado con xantoma tendinoso o arco corneal, o niños < 18 años con c-LDL por encima del percentil 95	2
<b>2. Historia clínica</b>	
Paciente con EC prematura (hombres < 55 años y mujeres < 60 años)	2
Paciente con enfermedad cerebrovascular o vascular periférica prematura (hombres < 55 años y mujeres < 60 años)	1
<b>3. Exploración física</b>	
Xantoma tendinoso	6
Arco corneal antes de los 45 años	4
<b>4. Concentración de c-LDL (sin tratamiento)</b>	
c-LDL ≥ 8,5 mmol/l (≥ 325 mg/dl)	8
c-LDL 6,5-8,4 mmol/l (251-325 mg/dl)	5
c-LDL 5,0-6,4 mmol/l (191-250 mg/dl)	3
c-LDL 4,0-4,9 mmol/l (155-190 mg/dl)	1
<b>5. Análisis de ADN</b>	
Mutación funcional en los genes LDLR, ApoB o PCSK9	8
Escoja solo una puntuación por grupo, la máxima aplicable; el diagnóstico se basa en el número total de puntos obtenidos	
Un diagnóstico «definitivo» de HF requiere > 8 puntos	
Un diagnóstico «probable» de HF requiere 6-8 puntos	
Un diagnóstico «posible» de HF requiere 3-5 puntos	

ApoB: apolipoproteína B; c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; EC: enfermedad coronaria; HF: hipercolesterolemia familiar; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9.

\* Excluyentes entre sí (es decir, máx. 6 puntos si ambos están presentes).

**Anexo 5. Puntuación de Moulin para el diagnóstico práctico del síndrome de quilomiconemia familiar**

Fase de reclutamiento	
Hipertrigliceridemia severa en ayunas (>10 mmol/L o 885 mg/dL)	
Preselección de pacientes (fuera de un episodio agudo)	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. TG en ayunas &gt;10 mmol/L durante 3 análisis de sangre consecutivos (+5)<sup>a</sup> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. TG en ayunas &gt;20 mmol/L al menos una vez (+1)</li> </ol> </li> <li>2. TG &lt;2 mmol/L en</li> <li>3. determinaciones previas (-5)</li> <li>4. Ausencia de causas de hiperlipemia secundarias (excepto embarazo y tratamiento con etinilestradiol) (+2)</li> <li>5. Historia de pancreatitis (+1)</li> <li>6. Dolor abdominal recurrente inexplicable (+1)</li> <li>7. No historia de hiperlipemia familiar combinada (+1)</li> <li>8. Pobre respuesta a tratamiento hipolipemiente (disminución de TG &lt;20%)</li> <li>9. Edad de Inicio de los síntomas:             <ol style="list-style-type: none"> <li>b. &lt;40 años (+1)</li> <li>c. &lt;20 años (+2)</li> <li>d. &lt;10 años (+3)</li> </ol> </li> </ol>	<p>Puntuación para síndrome de quilomiconemia familiar:</p> <p>≥10: muy probable</p> <p>≤9: FCS improbable</p> <p>≤8: FCS muy improbable</p>

Los números entre paréntesis indican la ponderación otorgada a cada ítem.

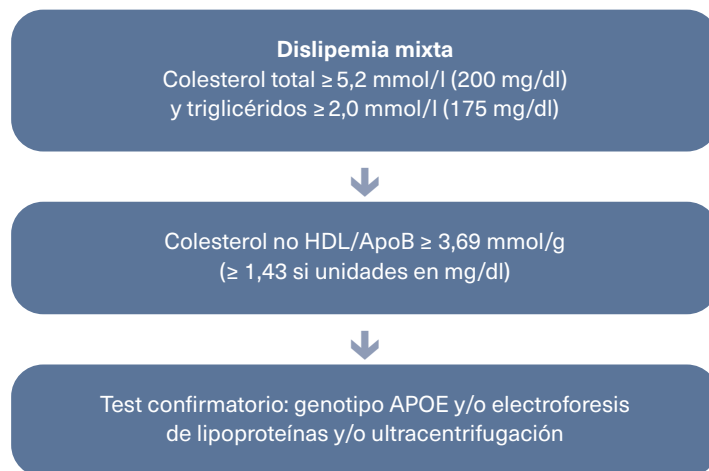
La puntuación para el diagnóstico del síndrome de quilomiconemia familiar es la suma de todos los elementos presentes.

<sup>a</sup> Medidas al menos con un mes de diferencia.

<sup>b</sup> Incluyendo alcohol, diabetes, síndrome metabólico, hipotiroidismo, corticoterapia y fármacos

<sup>c</sup> Si el diagnóstico se realiza durante el embarazo es necesaria una segunda evaluación para confirmar el diagnóstico posterior.

**Anexo 6.** Algoritmo simplificado para el diagnóstico de disbetalipoproteinemia<sup>48</sup>



ApoB: apolipoproteína B; APOE: apolipoproteína E.