

Nuevas recomendaciones del National Cholesterol Education Program (NCEP). Consecuencias en el laboratorio clínico

E. Zapico y J. Ordóñez

Servei de Bioquímica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Nuevas recomendaciones

Novedades conceptuales

El NCEP publicó en mayo de 2001 sus nuevas recomendaciones (ATP III o Adult Treatment Panel III)¹ para la prevención y el tratamiento de pacientes que presentan concentraciones de colesterol en plasma elevadas. Estas recomendaciones están basadas en evidencias científicas acumuladas durante los últimos años sobre la implicación de lipoproteínas y otros factores biológicos de riesgo sobre el desarrollo de la enfermedad cardiovascular (ECV).

La primera novedad respecto a las anteriores recomendaciones del ATP II (Adult Treatment Panel II)² publicadas en 1993 es la introducción de los conceptos de equivalentes de riesgo de enfermedad cardiovascular y de múltiples factores de riesgo. A pesar de estas novedades, los principales factores de riesgo para el desarrollo de ECV no han cambiado. La hipertensión, el tabaquismo, la historia familiar de ECV, las concentraciones disminuidas de colesterol asociado a HDL (cHDL) y la edad avanzada (≥ 45 años para varones y ≥ 55 para mujeres) siguen siendo considerados como los factores más importantes para el desarrollo de ECV.

Los equivalentes de riesgo considerados por el NCEP son dos: la diabetes mellitus y una probabilidad superior al 20% de sufrir ECV en un período de 10 años. Esta probabilidad se calcula con las ecuaciones derivadas del estudio Framingham, Massachusetts (Framingham Score Points). La in-

clusión de la diabetes en este grupo se basa en que la probabilidad de mortalidad por causas cardiovasculares en el paciente diabético se ha demostrado igual que en individuos no diabéticos que ya hayan sufrido infarto de miocardio³. La consecuencia práctica de esta nueva definición es que los pacientes con equivalentes de riesgo deberán ser tratados de igual manera que aquellos con ECV establecida. En el caso del laboratorio clínico, esto implica que debe escrutarse sistemáticamente la existencia de dislipemia en estos pacientes.

El ATP III también define los principales factores de riesgo cardiovascular relacionados con los estilos de vida (índice de masa corporal elevado, inactividad física y dieta aterogénica) y propone el concepto de cambio terapéutico del estilo de vida como primera terapia de elección, sola o en combinación con fármacos, para la disminución del colesterol asociado a LDL (cLDL) y del riesgo cardiovascular en pacientes con múltiples factores de riesgo, incluidos aquellos con síndrome metabólico y en pacientes con ninguno o un factor de riesgo pero con concentraciones elevadas de cLDL.

Por último, el ATP III dedica una atención especial al síndrome metabólico o síndrome X, caracterizado por unas concentraciones disminuidas de cHDL y elevadas de triglicéridos, el aumento del número de partículas pequeñas y densas de LDL, la resistencia a la insulina, la hipertensión esencial, la obesidad abdominal y un estado protrombótico y proinflamatorio generalizado. Todos estos factores se encuentran directamente relacionados con la diabetes mellitus tipo 2 y representan un alto riesgo de ECV.

Escrutinio poblacional

El ATP II recomendaba medir el colesterol total y el cHDL en primera instancia y seguir con un perfil lipídico completo en ayuno de 9-12 h únicamente

Palabras clave:

National Cholesterol Education Program (NCEP). Laboratorio clínico.

Correspondencia: Dr. E. Zapico.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Servei de Bioquímica.
Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025 Barcelona.

en aquellos individuos con alto riesgo (colesterol total elevado, cHDL disminuido o presencia de otros factores de riesgo). Esta recomendación tenía una intención claramente epidemiológica, ya que estas dos magnitudes (colesterol total y cHDL) pueden medirse sin necesidad de ayuno previo con métodos no interferidos por hipertrigliceridemia. Además, se podía calcular el cociente colesterol total/cHDL, que debería ser inferior a 5 en varones e inferior a 4 en mujeres, así como calcular el colesterol no HDL. Esta última medida, actualmente recomendada en el ATP III, permite calcular todo el colesterol aterogénico (cLDL, cLp[a], cIDL y cVLDL) y ha demostrado tener más poder predictivo de muerte cardiovascular que el propio cLDL, especialmente en mujeres⁴.

Sin embargo, los métodos de precipitación comúnmente utilizados para la medida del cHDL producen valores falsamente elevados en presencia de hipertrigliceridemia y, además, el cHDL sufría una disminución fisiológica en situación posprandial. Ambos hechos invalidaban parcialmente la recomendación de utilizar el colesterol total y cHDL como primera medida. Además, este escrutinio no detectaría totalmente a todos los pacientes con síndrome metabólico ya que muchos de ellos presentan colesterol total normal y cHDL sólo ligeramente disminuido.

En estas nuevas recomendaciones, el ATP III propone la realización de un perfil lipídico completo tras ayuno de 9 h (mínimo) o 12 h (recomendado) a todos los adultos, al menos cada 5 años. Este perfil debe incluir colesterol total, triglicéridos, cHDL y cLDL.

El síndrome metabólico se identifica cuando el paciente presenta tres o más de las características señaladas anteriormente. Este nuevo escrutinio permitirá identificar una de ellas gracias a la inclusión sistemática de la medida de los triglicéridos en el perfil lipídico.

Asimismo, el ATP III amplía la realización del perfil lipídico a todos los pacientes hospitalizados por síndrome coronario agudo o cualquier otro episodio cardiovascular isquémico. El espécimen para medir el perfil lipídico debe ser recogido dentro de las 24 h posteriores al inicio de los síntomas. Esta recomendación está basada en varios estudios que demuestran la eficacia del tratamiento con inhibidores de la enzima hidroximetilglutarylCoA reductasa en la prevención de nuevos episodios en este tipo de pacientes⁵. El resultado obtenido permitirá clasificar la dislipemia de los pacientes y será la base para iniciar el tratamiento correspondiente.

Colesterol LDL y colesterol no HDL

El ATP III introduce pequeños cambios en los valores de decisión para el cLDL, en función de los cuales se establece el riesgo del paciente y se decide el tratamiento dietético o farmacológico. También introduce en sus recomendaciones el colesterol no HDL, que engloba todo el colesterol transportado por quilomicrones, VLDL, LDL, Lp(a) y partículas remanentes.

Se establecen cinco categorías para el cLDL (tabla 1) y se fijan los objetivos terapéuticos tanto para el cLDL como para el colesterol no HDL, en prevención primaria y en prevención secundaria (tabla 2). Los objetivos para el colesterol no HDL se obtienen sumando 0,78 mmol/L a los objetivos para cLDL. Este valor representa el cVLDL obtenido al dividir la concentración de triglicéridos en el valor de decisión más bajo (1,70 mmol/L) entre 2,17. Se recomienda que se considere el objetivo de colesterol no HDL para la continuación o modificación del tratamiento, una vez que se haya conseguido el objetivo para el cLDL, pero los triglicéridos estén por encima de 1,70 mmol/l.

Tabla 1. Valores de decisión para cLDL (mmol/l)

	ATP III	ATP II
Óptimo	< 2,58	< 3,33
Casi óptimo	2,58-3,33	No definido
Borderline	3,36-4,11	3,36-4,11
Elevado	4,13-4,88	4,13-4,88
Muy elevado	≥ 4,91	≥ 4,91

Tabla 2. Objetivos terapéuticos para cLDL y colesterol no HDL (mmol/l)

Categoría	cLDL	colesterol no HDL
Enfermedad cardiovascular o equivalentes de riesgo	< 2,58	< 3,36
Múltiples (> 2) factores de riesgo	< 3,36	< 4,13
0-1 factores de riesgo	< 4,13	< 4,91

Triglicéridos

El ATP III mantiene las cuatro categorías de riesgo de las anteriores recomendaciones pero introduce cambios cuantitativos en los valores de decisión (tabla 3). Estos cambios se han producido debido a la creciente evidencia de la relación directa entre la concentración de triglicéridos y la incidencia de ECV^{6,7}.

Colesterol unido a HDL

El valor de decisión para el cHDL propuesto es superior al exigido por el ATP II, aumentando de los 0,90 mmol/l de las anteriores recomendaciones a

Tabla 3. Valores de decisión para los triglicéridos (mmol/l)

	ATP III	ATP II
Normal	< 1,70	< 2,26
Borderline	1,70-2,25	2,26-4,51
Elevado	2,26-5,64	4,52-11,30
Muy elevado	≥ 5,65	≥ 11,50

los 1,03 mmol/l del ATP III. Por otro lado, el valor por encima del cual se considera el cHDL como factor de riesgo negativo no ha variado (1,55 mmol/l).

Exactitud y estandarización de los métodos analíticos

En la tabla 4 se muestran los objetivos que deben cumplir todos los métodos de medida de triglicéridos, colesterol total, cHDL y cLDL en cuanto a imprecisión analítica y error frente a los métodos de referencia del CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Idealmente, los métodos utilizados deben estar certificados por la CRMLN (Cholesterol Reference Method Laboratory Network) y asimismo, el NCEP recomienda la participación en programas de control de la calidad dirigidos por laboratorios pertenecientes a la CRMLN.

Tabla 4. Recomendaciones sobre la calidad analítica de los métodos

	CV (%)	Error (%)	Error total (%)
Colesterol total	3	3	9
Triglicéridos	5	5	15
cLDL	4	4	12
cHDL < 1,08 mmol/l	DE ≤ 0,004 mmol/l	5	13
cHDL > 1,08 mmol/l	4	5	13

DE: desviación estándar.

Nuevos marcadores de riesgo cardiovascular

El NCEP no especifica ninguna recomendación sobre la medida de otros marcadores de riesgo cardiovascular diferentes de los especificados hasta el momento. Sin embargo, sí reconoce la influencia de factores como lipoproteína(a), homocisteína, apolipoproteína B (apo-B), tamaño de las partículas LDL, hiperglucemia en ayuno, algunos factores protrombóticos (fibrinógeno, factor VII, activador tisular del plasminógeno, inhibidor del activador del plasminógeno, factor Von Willebrand, factor V, proteína C y antitrombina III) y marcadores de la inflamación como la proteína C reactiva (PCR) en el riesgo cardiovascular. De hecho, el ATP III sugiere la medida de homocisteína y lipoproteína(a) en individuos con historia familiar de ECV o en aque-

llos con hipercolesterolemia de origen genético con la finalidad de iniciar tratamiento con ácido fólico y vitamina B₁₂ en caso de hiperhomocisteinemia, o de ser más exigentes con el objetivo terapéutico en caso de aumento de lipoproteína(a).

Respecto del papel de la apo-B como marcador de la concentración de todas las lipoproteínas aterogénicas, el NCEP adopta un papel muy conservador. Simplemente, señala que el número de estudios que demuestran que esta proteína es una alternativa al cLDL, por lo que respecta a valores de decisión y objetivos terapéuticos, no son suficientes y cuestiona la estandarización y el coste de su cuantificación. Finalmente, recuerda la recomendación del colesterol no HDL (fuertemente correlacionado con la apo-B) como segundo objetivo terapéutico y justifica su uso en función del menor coste y la mayor disponibilidad en los laboratorios clínicos.

Sin embargo, algunos autores indican que la medida de apo-B puede ser tanto o más exacta que la del colesterol no HDL para la evaluación de pacientes hipertrigliceridémicos^{8,9}. Además, la medida de apo-B presenta ventajas respecto al colesterol no HDL. Por un lado, gran parte de los individuos con síndrome metabólico o diabetes presenta concentraciones de colesterol no HDL normales, pero con un número de partículas LDL pequeñas y densas anormalmente elevado. Estas partículas han demostrado tener un alto poder aterogénico^{10,11}. Las LDL pequeñas y densas serían detectadas por el cociente cLDL/apo-B que estaría disminuido. Por otro lado, existen métodos inmunoquímicos que producen resultados precisos y la determinación está estandarizada frente a un estándar internacional (OMS-IFCC SP03-07). Adicionalmente, la medida de apo-B tendrá siempre menor imprecisión y mayor exactitud que la de colesterol no HDL, al tratarse de una única medida directa y no de un cálculo resultante de dos medidas. Finalmente, a pesar de que el coste de medida de la apo-B puede resultar más elevado que el combinado de colesterol total y cHDL, la mayor efectividad de la proteína en la detección de pacientes con riesgo aumentado, no detectable con la medida del colesterol no HDL, justifica sobradamente la diferencia.

Dislipemias primarias y secundarias

La existencia de defectos genéticos en genes relacionados con el metabolismo lipídico puede conducir a concentraciones elevadas de colesterol y/o triglicéridos y a cambios estructurales y composicionales de las lipoproteínas. Además de estas dislipemias primarias, pueden existir (o incluso coexis-

tir con las dislipemias genéticas) otras dislipemias secundarias a diversas enfermedades (diabetes, hipotiroidismo primario, enfermedad renal, enfermedad hepática o biliar), o a fármacos (ciclosporina, progestágenos, estrógenos o inhibidores de proteasas utilizados en el tratamiento del sida). El ATP III dedica un capítulo entero a la descripción clínica y bioquímica de estas dislipemias, incluyendo recomendaciones sobre su tratamiento.

El laboratorio clínico ante las nuevas recomendaciones

El principal efecto de la adopción de las recomendaciones expuestas anteriormente será un aumento considerable en la carga de trabajo diaria de los laboratorios clínicos. A continuación se exponen las causas de este aumento.

La introducción del perfil lipídico completo en el escrutinio inicial hará que aumente considerablemente el número de medidas de triglicéridos y cLDL en aquellos laboratorios que aún sigan las recomendaciones del ATP II. De igual manera, la realización de un perfil lipídico a todos los pacientes ingresados por ECV aumentará considerablemente la carga de trabajo en los laboratorios clínicos, ya que ésta no es una práctica sistemática en la actualidad.

El cambio en los valores de decisión y las nuevas categorías de riesgo para triglicéridos, cLDL y cHDL supondrá un aumento en el número de pacientes que se deberán tratar y controlar bioquímicamente. Un ejemplo muy claro son los individuos con síndrome metabólico que serán detectados con las nuevas recomendaciones y se unirán al grupo de pacientes a controlar y que, además del perfil lipídico, necesitarán un control periódico de su estado metabólico (insulina, glucosa, etc.). Las estimaciones hechas en los Estados Unidos prevén que se triplique el número de pacientes en tratamiento con estatinas y que se duplique el de pacientes dirigidos hacia el cambio terapéutico del estilo de vida. No debe olvidarse que dentro del control de la terapéutica de los pacientes se incluyen los análisis de seguridad, esto es, el control de la función hepática, la actividad de enzimas musculares y el recuento de elementos formes sanguíneos.

Otro factor que podría aumentar la carga de trabajo de los laboratorios clínicos es la recomendación de que las decisiones terapéuticas se basen en la media de, al menos, dos medidas en el caso del cLDL¹² y cinco en el caso de los triglicéridos¹³ realizadas con un intervalo de una semana. El objetivo de esta recomendación es compensar el efecto de la variabilidad biológica y analítica en el resultado de

la medida de estas magnitudes. Esta recomendación, casi imposible de llevar a la práctica diaria, debería reservarse para los casos de obtención de valores cercanos a los límites de decisión diagnóstica y/o terapéutica. En estos casos, el número de especímenes analizados de cada individuo puede incrementarse en dos o tres veces.

La carga de trabajo también se verá incrementada en lo concerniente a la evaluación y validación clínica y analítica de nuevos métodos de medida, como los procedimientos homogéneos de cLDL y los nuevos marcadores de riesgo cardiovascular definidos por el NCEP, que se han detallado anteriormente.

El segundo efecto a considerar es el papel que el laboratorio debe desempeñar en cuanto al diagnóstico y la evaluación de los pacientes. Así, el laboratorio debe ser capaz de identificar y caracterizar familias con dislipemias genéticas y descartar las dislipemias secundarias mediante la realización de tests reflejos, una revisión de la historia clínica o la comunicación con el clínico.

Por último, el laboratorio debería cambiar el modo en que informa sus resultados al clínico. El NCEP recomienda la inclusión no sólo de los resultados del perfil lipídico sino también de la información adicional, como el cálculo del riesgo de ECV a 10 años, los valores de decisión y los objetivos terapéuticos para cLDL, colesterol no HDL y triglicéridos correspondientes a cada paciente. Estos informes sólo serán posibles si el laboratorio tiene acceso a la historia clínica o mantiene una comunicación constante y fluida con el clínico.

Bibliografía

1. National Cholesterol Education Program Expert Panel. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III). NIH Publication. Bethesda: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2001.
2. National Cholesterol Education Program. Second report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. NIH Publication 93-3095. Bethesda: National Heart, Lung, and Blood Institute, 1993.
3. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
4. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws A, Whiteman MK, Langenberg P, Bachorik PS, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med* 2001;161:1413-9.
5. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Watters D, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.
6. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998;81:B7-12.

7. Assman G, Schulte H, Funke H, von Eckardstein A. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998;19(Supl):M8-14.
8. Miremadi S, Sniderman A, Frohlich J. Can measurement of serum apolipoprotein B replace the lipid profile monitoring of patients with lipoprotein disorders? *Clin Chem* 2002;48:484-8.
9. Wagner AM, Pérez A, Calvo F, Bonet R, Castellvi A, Ordóñez J. Apolipoprotein (B) identifies dyslipemic phenotypes associated with cardiovascular risk in normocholesterolemic type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22:812-7.
10. Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 1996;276:875-81.
11. Miller BD, Alderman EL, Haskell WL, Fair JM, Krauss RM. Predominance of dense low-density lipoprotein particles predicts angiographic benefit of therapy in the Stanford Coronary Risk Intervention Project. *Circulation* 1996;94:2146-53.
12. Bachorik PS, Ross JW, for the National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurement. National Cholesterol Education Program recommendations for measurement of low-density lipoprotein cholesterol: executive summary. *Clin Chem* 1995;41:1414-20.
13. Stein EA, Myers GL, for the National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurement. National Cholesterol Education Program recommendations for triglyceride measurement: executive summary. *Clin Chem* 1995;41:1421-6.