

Noves recomanacions del National Cholesterol Education Program. Conseqüències en el laboratori clínic

Edgar Zapico Muñiz, Òscar Jorba Castany, Jordi Ordóñez Llanos
Servei de Bioquímica
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona

Noves recomanacions

Nous conceptes

El maig de 2001, el National Cholesterol Education Program dels EUA (NCEP) va publicar unes noves recomanacions (ATP III o Adult Treatment Panel III) (1) per a la prevenció i el tractament de pacients amb una concentració elevada de colesterol en el plasma. Aquestes recomanacions estan basades en evidències científiques acumulades durant els darrers anys sobre la implicació de les lipoproteïnes i altres factors de risc en el desenvolupament de la malaltia cardiovascular.

La primera novetat respecte a les anteriors recomanacions de l'ATP II (Adult Treatment Panel II) (2) publicades el 1993, és la introducció dels conceptes *equivalents de risc de malaltia cardiovascular* i *múltiples (> 2) factors de risc*. Els principals factors de risc per al desenvolupament de malaltia cardiovascular segueixen estant, però, la hipertensió, el tabaquisme, la història familiar de malaltia cardiovascular, les concentracions baixes de colesterol d'HDL i l'edat avançada (≥ 45 en els homes i ≥ 55 anys en les dones).

Els equivalents de risc considerats pel NCEP són dos: la diabetis *mellitus* i una probabilitat superior al 20% de patir una malaltia cardiovascular en un període de 10 anys. Aquesta probabilitat es calcula amb les equacions derivades de la població de Framingham, Massachusetts (Framingham Score Points). La inclusió de la diabetis *mellitus* en aquest grup es fonamenta en que la probabilitat de mortalitat per causes cardiovasculars en el pacient diabètic s'ha demostrat que és igual que en els individus que ja han tingut un infart agut de miocardi (3). La conseqüència pràctica d'aquesta nova definició és que els pacients amb equivalents de risc hauran de ser tractats de la mateixa manera que els pacients amb una malaltia cardiovascular establerta.

L'ATP III defineix també factors com ara l'índex elevat de massa corporal, la inactivitat física i la dieta aterogènica com a factors de risc relacionats amb l'estil de vida que contribueixen a la malaltia cardiovascular. Així doncs, es proposa el concepte de *canvi terapèutic de l'estil de vida* com a primera teràpia d'elecció, sola o combinada amb fàrmacs, per disminuir el colesterol d'LDL i el risc cardiovascular en pacients amb múltiples factors de risc, inclosos aquells

amb la síndrome metabòlica, i en pacients amb zero o un factors de risc però amb una concentració elevada de colesterol d'LDL en el plasma.

Finalment, l'ATP III dedica una atenció especial a la síndrome metabòlica, també anomenada síndrome X, caracteritzada per una concentració de colesterol d'HDL en el plasma baixa i una concentració de triglicèrid en el plasma elevada, un augment de les partícules petites i denses d'LDL, resistència a la insulina, hipertensió essencial, obesitat abdominal i estat proinflamatori i protrombòtic generalitzat. Tots aquests factors estan relacionats amb la diabetis *mellitus* de tipus 2 i representen un elevat risc de malaltia cardiovascular.

Cribratge de la població

L'ATP II recomanava mesurar la concentració de colesterol ("total") i colesterol d'HDL en el sèrum com a magnituds inicials i continuar amb un perfil lipídic complet, en dejú de 9-12 h, només en aquells individus que tenien risc elevat ([colesterol]_{Srm} elevada, [colesterol d'HDL]_{Srm} disminuïda o presència d'altres factors de risc). Aquesta recomanació tenia una intenció clarament epidemiològica ja que aquestes dues magnituds ([colesterol]_{Srm} i [colesterol d'HDL]_{Srm}) es poden mesurar sense dejuni previ amb mètodes no interferits per hipertrigliceridèmia. A més a més, es podia calcular el quocient [colesterol]_{Srm} / [colesterol d'HDL]_{Srm} que hauria de ser inferior a 5 en homes i a 4 en dones, i calcular la concentració de colesterol no d'HDL en el sèrum. Aquesta darrera magnitud, actualment recomanada en l'ATP III, permet calcular totes les concentracions de colesterol aterogènica (colesterol d'LDL, colesterol de Lp(a), colesterol d'IDL i colesterol de VLDL) en el sèrum i ha mostrat tenir més poder predictiu de mort cardiovascular que la concentració de colesterol d'LDL en el sèrum, especialment en les dones (4).

Tanmateix, els mètodes de precipitació utilitzats habitualment per a la mesura de la concentració de colesterol d'HDL en el sèrum, produïen resultats falsament elevats en mostres hipertrigliceridèmics i, a més a més, aquesta magnitud presentava una disminució fisiològica en estat postprandial. Ambdós fets invalidaven parcialment la recomanació d'utilitzar les concentracions de colesterol i de colesterol d'HDL com a primeres mesures. A més a més, aquest cribratge no detectaria tots els pacients amb síndrome metabòlica ja que molts d'ells tenen la [colesterol]_{Srm} normal i la [colesterol d'HDL]_{Srm} disminuïda només lleugerament.

En aquestes noves recomanacions, l'ATP III proposa la realització d'un perfil lipídic complet en dejú d'un mínim de 9 a 12 h (recomanat) a tots els adults, almenys cada cinc anys. Aquest perfil ha d'incloure la mesura de les concentracions de colesterol, triglicèrid, colesterol d'HDL i colesterol d'LDL en el sèrum.

La síndrome metabòlica s'identifica quan el pacient presenta tres o més de les característiques assenyalades en l'apartat anterior. Aquest nou cribratge permetrà identificar-ne una més gràcies a la inclusió sistemàtica de la mesura

de la concentració de triglicèrid en el sèrum en el perfil lipídic.

Així mateix, l'ATP III amplia l'aplicació del perfil lipídic a tots els pacients hospitalitzats per una síndrome coronària aguda o per qualsevol altre esdeveniment cardiovascular isquèmic. Cal que l'espècimen per a la mesura del perfil lipídic estigui recollit dins de les 24 h posteriors a l'inici dels símptomes. Aquesta recomanació es basa en diferents estudis que demostren l'eficàcia del tractament amb inhibidors de l'enzim hidroximetilglutaril-CoA reductasa (NADPH) (EC 1.1.1.34) en la prevenció de nous episodis en aquests tipus de pacients (5). El resultat obtingut permetrà classificar la dislipèmia dels pacients i serà la base per iniciar el tractament corresponent.

Colesterol d'LDL i colesterol no d'HDL

L'ATP III introdueix petits canvis en els valors discriminants per a la concentració de colesterol d'LDL en el sèrum en base als quals s'estableix el risc del pacient i es decideix el tractament dietètic o farmacològic. També introdueix en les seves recomanacions la concentració de colesterol no d'HDL en el sèrum, que engloba tot el colesterol transportat per quilomicrons, VLDL, LDL, Lp(a) i partícules remanents.

S'estableixen cinc categories per a la [colesterol d'LDL]_{sm} (taula 1) i es fixen els objectius terapèutics per al valor d'aquesta magnitud i per a la [colesterol no d'HDL]_{sm}, en prevenció primària i en prevenció secundària (taula 2). Els objectius per a la [colesterol no d'HDL]_{sm} s'obtenen afegint 0,78 mmol/L als objectius per a la [colesterol d'LDL]_{sm}. Aquesta quantitat correspon al valor de [colesterol de VLDL]_{sm} obtingut en dividir la [triglicèrid]_{sm} corresponent al valor discriminant més baix (1,70 mmol/L) per 2,17. Es recomana que es tingui en compte l'objectiu per a la [colesterol no d'HDL]_{sm} per continuar o per modificar el tractament, un cop s'hagi assolit l'objectiu per a la [colesterol d'LDL]_{sm} però la [triglicèrid]_{sm} estigui per sobre de 1,70 mmol/L.

Taula 1. Valors discriminants per a la concentració de colesterol d'LDL en el sèrum (mmol/L).

Risc	ATP III	ATP II
Òptim	<2,58	<3,33
Quasi òptim	2,58-3,33	no definit
Dubtós	3,36-4,11	3,36-4,11
Elevat	4,13-4,88	4,13-4,88
Molt elevat	≥4,91	≥4,91

Taula 2. Objectius terapèutics per a les concentracions de colesterol d'LDL i de colesterol no d'HDL* en el sèrum (mmol/L).

Categoria	[colesterol d'LDL]_{Srm}	[colesterol no d'HDL]_{Srm}
Malaltia cardiovascular o equivalents de risc	<2,58	<3,36
Múltiples (>2) factors de risc**	<3,36	<4,13
0-1 factors de risc**	<4,13	<4,91

Triglicèrid

L'ATP III manté les quatre categories de risc relacionades amb el triglicèrid igual que en les anteriors recomanacions, però amb canvis en els valors de decisió com es mostra a la taula 3. Aquests canvis s'han produït degut a la creixent evidència de la relació directa entre la concentració de triglicèrid en el plasma i la incidència de malaltia cardiovascular (6,7).

Taula 3. Valors discriminants per a la concentració de triglicèrid en el sèrum (mmol/L).

Risc	ATP III	ATP II
Baix	<1,70	<2,26
Dubtós	1,70-2,25	2,26-4,51
Elevat	2,26-5,64	4,52-11,30
Molt elevat	≥5,65	≥11,50

Colesterol d'HDL

El valor discriminant proposat per a la concentració de colesterol d'HDL en el sèrum és superior a l'exigit per l'ATP II, pujant dels 0,90 mmol/L de les anteriors recomanacions als 1,03 mmol/L de l'ATP III, mentre que el valor d'aquesta magnitud per sobre del qual es considera factor de risc negatiu, no ha variat (1,55 mmol/L).

Exactitud i estandarització dels procediments de mesura

La taula 4 presenta la qualitat metrològica que han d'assolir tots els procediments de mesura de les concentracions de triglicèrid, colesterol, colesterol d'HDL i colesterol d'LDL respecte a la imprecisió interdiària, l'error

sistemàtic i l'error de mesura envers als procediments de referència del Centers for Disease Control and Prevention dels EUA (CDC). És ideal que els procediments de mesura utilitzats estiguin certificats per la Cholesterol Reference Method Laboratory Network dels EUA (CRMLN) i, a més a més, el NCEP recomana la participació en programes d'avaluació externa de la qualitat dirigits per laboratoris de la CRMLN.

Taula 4. Recomanacions per a la qualitat metrològica dels procediments de mesura

Procediment de mesura de la concentració de:	Imprecisió interdiària (%)	Error sistemàtic (%)	Error de mesura (%)
Colesterol	3	3	9
Triglicèrid	5	5	15
Colesterol d'LDL	4	4	12
Colesterol d'HDL (si < 1,08 mmol/L)	$s^* \leq 0,004$ mmol/L	5	13
Colesterol d'HDL (si > 1,08 mmol/L)	4	5	13

*s = Desviació estàndard

Nous marcadors de risc cardiovascular

El NCEP no especifica recomanacions sobre la mesura d'altres marcadors de risc cardiovascular diferents als especificats fins ara. Tanmateix, reconeix la influència de factors com la lipoproteïna (a), la homocisteïna, l'apolipoproteïna B, la grandària de les partícules d'LDL, la hiperglucèmia en dejú, alguns factors protrombòtics (fibrinògen, factor VII, activador tissular del plasminògen, factor von Willebrand, factor V, proteïna C i antitrombina) i marcadors de la inflamació com la proteïna C reactiva en el risc cardiovascular. De fet, l'ATP III suggereix la mesura de les concentracions d'homocisteïna i lipoproteïna (a) en individus amb història familiar de malaltia cardiovascular amb la finalitat d'iniciar tractament amb folats i cianocobalamina en cas d'hiperhomocisteïnèmia o de ser més exigents amb l'objectiu terapèutic en cas d'augment de lipoproteïna (a).

Quant al paper de la concentració d'apolipoproteïna β en el sèrum com a marcador de la concentració de totes les lipoproteïnes aterogèniques, el NCEP pren un paper molt conservador: únicament indica que el nombre d'estudis que demostren que la concentració d'aquesta proteïna en el sèrum és una alternativa a la de colesterol d'LDL no són suficients i en qüestiona l'estandarització i el cost de la seva mesura. Finalment, recorda la recomanació sobre la concentració de colesterol no d'HDL en el sèrum (estretament correlacionat amb l'apolipoproteïna β) com a segon objectiu terapèutic i en justifica l'ús en base al cost més baix i a la seva major disponibilitat en els

laboratoris clínics.

Si més no, alguns autors indiquen (8,9) que la mesura de la concentració d'apolipoproteïna β pot ser tant o més exacta que la de colesterol no d'HDL per a l'avaluació de pacients hipertriglicèridèmics. A més a més, la mesura de la concentració d'apolipoproteïna β té avantatges respecte a la de colesterol no d'HDL. D'una banda, la majoria dels individus amb síndrome metabòlica o diabetis *mellitus*, tenen concentracions de colesterol no d'HDL en el sèrum fisiològiques, però amb un nombre de partícules LDL petites i denses anormalment elevat. S'ha demostrat que aquestes partícules tenen un elevat poder aterogènic (10,11). Les LDL petites i denses serien detectades per el quocient $[\text{colesterol d'LDL}]_{\text{Sm}}/[\text{apolipoproteïna } \beta]_{\text{Sm}}$ que estaria disminuït. D'altra banda, existeixen procediments de mesura immunoquímics que donen resultats precisos i amb traçabilitat a un material de referència internacional (OMS-IFCC SP03-07). Addicionalment, la mesura de la concentració d'apolipoproteïna β en el sèrum tindrà sempre una imprecisió interdiària més petita i un error sistemàtic menor que la de colesterol no d'HDL ja que es tracta d'una única mesura directa i no d'un càlcul fet a partir de dues mesures.

Finalment, malgrat que la despesa en la mesura de la concentració d'apolipoproteïna β en el sèrum pugui resultar més elevada que el cost combinat de la de colesterol i de colesterol d'HDL en el sèrum, l'efectivitat més gran de la proteïna en la detecció de pacients amb risc augmentat, no detectable amb la mesura de la concentració de colesterol no d'HDL, en justifica de sobres la diferència.

Dislipèmies primàries i secundàries

L'existència de defectes en gens relacionats amb el metabolisme lipídic pot portar a concentracions elevades de colesterol o triglicèrid en el plasma i a canvis estructurals i composicionals de les lipoproteïnes. A més a més d'aquestes dislipèmies primàries, poden existir (o fins i tot, coexistir amb les dislipèmies genètiques), altres dislipèmies, secundàries a diverses malalties (diabetis *mellitus*, hipotiroïdisme primari, malaltia renal, malaltia hepàtica o biliar) o a alguns fàrmacs (ciclosporina, progestàgens, estrògens o inhibidors de proteases utilitzats en el tractament de la sida). L'ATP III dedica un capítol sencer a la descripció clínica i bioquímica d'aquestes dislipèmies, incloent-hi recomanacions sobre el seu tractament.

El laboratori clínic davant les noves recomanacions

El principal efecte d'adoptar les recomanacions exposades amb anterioritat serà un augment considerable en la càrrega de treball diària dels laboratoris clínics. A continuació s'exposen les causes d'aquest augment.

La introducció del perfil lipídic sencer en el cribratge inicial farà que augmenti considerablement el nombre de mesures relacionades amb el triglicèrid i el

colesterol d'LDL en aquells laboratoris que encara segueixin les recomanacions de l'ATP II. Igualment, la realització d'un perfil lipídic a tots els pacients ingressats per malaltia cardiovascular augmentarà considerablement la càrrega de treball en els laboratoris clínics ja que aquesta no és una pràctica habitual en l'actualitat.

El canvi en els valors discriminants i les noves categories de risc relacionats amb el triglicèrid, el colesterol d'LDL i el colesterol d'HDL suposarà un augment en el nombre de pacients que s'hagin de tractar i controlar bioquímicament. Un exemple molt clar són els individus amb síndrome metabòlica que seran detectats amb les noves recomanacions i s'afegiran al grup de pacients a controlar, i que necessitaran, a més a més del perfil lipídic, un control periòdic del seu estat metabòlic (mesures de les concentracions d'insulina, glucosa, etc.). Les estimacions fetes als Estats Units preveuen que es tripliqui el nombre de pacients en tractament amb estatines i que es dupli el de pacients dirigits cap a un canvi terapèutic en l'estil de vida. No s'ha d'oblidar que dins del control de la terapèutica dels pacients s'inclouen les anàlisis de seguretat: control de la funció hepàtica, d'enzims musculars i de cèl·lules sanguínies.

Un altre factor que podria augmentar la càrrega de treball dels laboratoris clínics és la recomanació que les decisions terapèutiques es basin en dues mesures, com a mínim, en el cas del colesterol d'LDL (12) i cinc, com a mínim, en el cas del triglicèrid (13) realitzades en intervals d'una setmana. L'objectiu d'aquesta recomanació és compensar l'efecte de la variabilitat biològica i metrològica en el resultat de la mesura d'aquestes magnituds. Aquesta recomanació, gairebé impossible de portar a terme en la pràctica diària, hauria de reservar-se només als casos amb valors propers als límits de decisió diagnòstica o terapèutica. En aquests casos, el nombre d'espècimens analitzats de cada individu pot incrementar-se dues o tres vegades.

La càrrega de treball també es veurà incrementada com a conseqüència de l'avaluació i la validació clínica i metrològica de nous procediments de mesura, com ara els procediments homogenis per al colesterol d'LDL, i els dels nous marcadors de risc cardiovascular definits per el NCEP que s'han detallat anteriorment.

El segon efecte a considerar és el paper que el laboratori ha de jugar quant al diagnòstic i a l'avaluació dels pacients. Així, el laboratori ha de poder identificar i caracteritzar famílies amb dislipèmies genètiques i descartar dislipèmies secundàries mitjançant la realització de mesures seqüencials condicionades (mesures "reflexes"), revisió d'històries clíniques o comunicació amb el clínic.

Finalment, el laboratori hauria de canviar la manera de comunicar els seus resultats al clínic. El NCEP recomana la inclusió, a més a més dels resultats del perfil lipídic, d'informació addicional com el càlcul del risc de malaltia cardiovascular a deu anys, els valors discriminants i els objectius terapèutics per a les concentracions de colesterol d'LDL, colesterol no d'HDL i triglicèrid en el sèrum corresponents a cada pacient. Aquests informes només seran possibles si el laboratori té accés a la història clínica o manté una comunicació constant i fluïda amb el clínic.

Referències

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, Ronnema 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, Bush TL. 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, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T; 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;81:7B-12B.
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:M8-M14.
8. Miremadi S, Sniderman A, Frohlich J. Can measurement of serum apolipoprotein β replace the lipid profile monitoring of patients with lipoprotein disorders? *Clin Chem* 2002; 48: 484-8.
9. Wagner AM, Perez A, Calvo F, Bonet R, Castellv A, Ordonez 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.

Citació recomanada per a aquest document:

Zapico Muñoz E, Jorba Castany O, Ordóñez Llanos J. Noves recomanacions del National Cholesterol Education Program. Conseqüències en el laboratori clínic. *In vitro veritas* 2002;3, art. 41:<<http://www.acclc.cat>>