



ORIGINAL

## Análisis de la determinación lipoproteína (a) en una selección de laboratorios clínicos españoles. Estudio Batary

Teresa Arrobas Velilla<sup>a,\*</sup>, Salomon Martin Perez<sup>b</sup>, Carla Fernández Prendes<sup>c</sup>, Maria Jose Castro Castro<sup>d</sup>, Silvia Camos Anguila<sup>e</sup> y Antonio Leon Justel<sup>f</sup>, en representación del grupo de investigadores del proyecto Batary<sup>◇</sup>

<sup>a</sup> Laboratorio de Riesgo Cardiovascular, Unidad de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

<sup>b</sup> Laboratorio de Riesgo Cardiovascular, Unidad de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

<sup>c</sup> Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>d</sup> Laboratori Clínic Territorial Metropolitana Sud, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>e</sup> Servicio de Análisis Clínicos, Laboratori Clínic Territorial ICS-IAS Girona, Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona, España

<sup>f</sup> Unidad de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

Recibido el 18 de noviembre de 2024; aceptado el 5 de marzo de 2025

### PALABRAS CLAVE

Lipoproteína (a);  
Unidades;  
Técnica analítica;  
Concentración;  
España;  
Laboratorio

### Resumen

**Introducción:** La lipoproteína (a) (Lp(a)) es considerada como un factor independiente de la enfermedad cardiovascular arteriosclerótica con alta prevalencia, pero la disponibilidad de datos reales y actualizados en España, así como los protocolos de determinación son limitados. **Objetivo principal:** Analizar el estado actual del proceso preanalítico, analítico y postanalítico de la Lp(a) y valorar por su relación con otras variables.

**Material y método:** Estudio retrospectivo, observacional, multicéntrico, anonimizado realizado en el año 2022 por encuesta a laboratorios clínicos.

**Resultados:** Se obtuvieron 21.926 determinaciones correspondientes a 49 laboratorios. Los valores obtenidos fueron: Lp(a) > 30 mg/dl = 46,87%, Lp(a) > 50 mg/dl 35,31%, Lp(a) > 70 mg/dl = 26,8%, Lp(a) > 90 mg/dl = 19,3%, con predominio de superioridad en el género femenino en todos los puntos de corte establecidos.

Casi el 30% de los médicos de atención primaria no tienen acceso a su solicitud. El 56,9% no disponen de criterio de rechazo. El 70,6% no disponen de protocolos para su determinación.

Existen 2 técnicas analíticas predominantes, la inmunonefelometría (40%) y la inmunturbidimetría (60%), El 24% utiliza nmon/l, el 68% mg/dl y un 8% informa ambas.

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [teresa.arrobas.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:teresa.arrobas.sspa@juntadeandalucia.es), [teresaarrobasvelilla@hotmail.com](mailto:teresaarrobasvelilla@hotmail.com) (T. Arrobas Velilla).

◇ Los nombres de los componentes del grupo de investigadores del proyecto Batary están relacionados en el [anexo 1](#).

<https://doi.org/10.1016/j.arteri.2025.500798>

0214-9168/© 2025 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Arteriosclerosis. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Cómo citar este artículo: T. Arrobas Velilla, S. Martin Perez, C. Fernández Prendes et al., Análisis de la determinación lipoproteína (a) en una selección de laboratorios clínicos españoles. Estudio Batary, *Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis*, <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2025.500798>

*Conclusiones:* Existe un bajo numero de pacientes que presenta medición de Lp(a), y de ellos el porcentaje de pacientes según puntos de corte de riesgo son más elevados que los descritos. Existe falta de uniformidad en procesos pre-analíticos, analítico y postanalítico en los que hay que trabajar de forma multidisciplinar para evitar futuros eventos cardiovasculares.

© 2025 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Arteriosclerosis. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## KEYWORDS

Lipoprotein (a);  
Units;  
Analytical technique;  
Concentration;  
Spain;  
Laboratory

## Analysis of lipoprotein (a) determination in a selection of Spanish Clinical Laboratories. Batary study

### Abstract

*Introduction:* Lipoprotein a is considered an independent factor of atherosclerotic cardiovascular disease with high prevalence, but the availability of real and updated data in Spain as well as determination protocols are limited.

*Main objective:* Analyze the current state of the pre-analytical, analytical and post-analytical process of Lp (a) and assess the relationship with other variables.

*Material and method:* Retrospective, observational, multicenter, anonymized study carried out in 2022 by survey of clinical laboratories.

*Results:* 21,926 determinations were obtained corresponding to 49 Laboratories. The values obtained were: Lp(a) >30 mg/dl = 46.87%, Lp(a) >50 mg/dl = 35.31%, Lp(a) >70 mg/dl = 26.8% Lp(a) >90 mg/dl = 19.3% with predominance of superiority in female gender in all established cut-off points.

Almost 30% of primary care doctors do not have access to their application. 56.9% do not have a rejection criterion. 70.6% do not have protocols for its determination.

There are two predominant analytical techniques, Immunophelometry (40%) and immunoturbidimetry (60%), 24% use nmon/L, 68% mg/dL and 8% report both.

*Conclusions:* There is a low number of patients who have Lp(a) measured and of them the percentage of patients according to risk cut-off points are higher than those described. There is a lack of uniformity in pre-analytical, analytical and post-analytical processes in which it is necessary to work in a multidisciplinary manner to avoid future cardiovascular events.

© 2025 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Arteriosclerosis. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

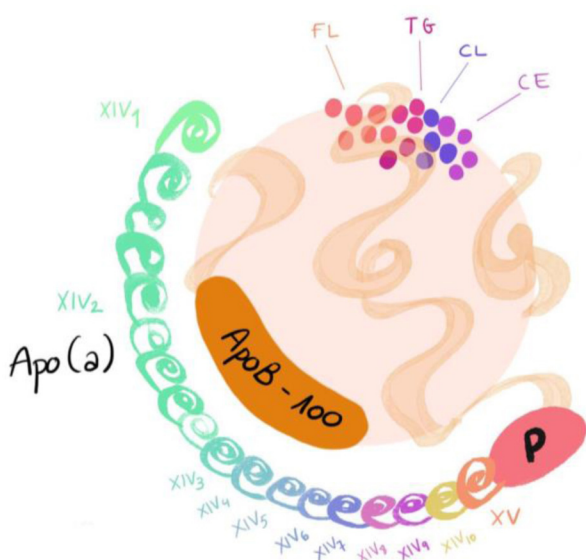
Las enfermedades cardiovasculares (ECV) en España continúan siendo una de las principales causas de morbilidad a pesar de las amplias estrategias sanitarias diseñadas en fomentar la prevención y el cumplimiento de objetivos terapéuticos<sup>1</sup>.

Los grandes ensayos clínicos continúan demostrando que la reducción de colesterol LDL (c-LDL) disminuye la progresión de aterosclerosis, el riesgo cardiovascular e incluso el tamaño y la composición de la placa de ateroma<sup>2,3</sup>. Sin embargo, pese a que actualmente disponemos de un amplio arsenal de tratamientos farmacológicos hipolipemiantes y estrategias innovadoras con un estricto control de factores de riesgo clásicos, el riesgo de sufrir un episodio de enfermedad vascular arteriosclerótica (EVA) precoz y recurrente sigue siendo elevado<sup>4</sup>, incluso cuando los niveles de colesterol c-LDL se encuentran en objetivos según el riesgo estimado del paciente. Por esta razón es necesario integrar en la valoración del riesgo cardiovascular (RCV) global otros factores de riesgo independientes que podrán reclasificar en subgrupos de mayor riesgo, como es la lipoproteína a (Lp(a)).

La estructura de Lp(a) es similar al LDL en cuanto a su tamaño, composición lipídica y la presencia de apolipoproteína

B-100 (apo B-100). La principal diferencia estructural entre ambas es que la Lp(a) tiene una segunda proteína altamente glicosilada y polimórfica denominada apolipoproteína (a) pequeña (apo(a)), la cual se une a la apolipoproteína B-100 mediante un puente disulfuro<sup>5</sup> en proporción equimolar y son los principales componentes implicados en los mecanismos patogénicos de la Lp(a)<sup>6,7</sup>. Presenta un núcleo lipídico compuesto aproximadamente por un 45% de colesterol<sup>5</sup> (fig. 1).

Es la lipoproteína que transporta la mayor cantidad de fosfolípidos oxidados que inducen inflamación de la pared arterial, segregando citocinas proinflamatorias y aterogénesis<sup>8</sup>. Debido a su naturaleza hidrófila es captada por las células espumosas de la pared arterial, favoreciendo la retención y acumulación selectiva de Lp(a) en las lesiones ateroscleróticas desarrollándose una función endotelial alterada. Aunque en términos equimolares Lp(a) es más aterogénico que LDL, el componente adicional de apo(a) pequeña puede exacerbar la aterotrombosis al promover la inflamación vascular. Su posible actividad antifibrinolítica se asocia con la inhibición del plasminógeno debido a su similitud estructural<sup>9,10</sup>.



**Figura 1** Representación de la estructura de la lipoproteína (a).

Fuente: Ilustración confeccionada por los autores.

Se considera, por lo tanto, un factor de riesgo independiente con un marcado componente genético, causante de EVA y calcificaciones de válvula aórtica<sup>11</sup>. Lp(a) se une al endotelio valvular mediante apo(a) y se incorpora a las células valvulares donde los fosfolípidos oxidados muestran su actividad proinflamatoria, así como formación directa de hueso a través de la diferenciación de células vasculares a osteoblastos que contribuyen a la calcificación de las válvulas<sup>12</sup>.

Todas estas características hacen que Lp(a) represente un problema de salud generalizado en la población mundial. Datos de estudios poblacionales muestran que entre el 10 y el 30% de la población mundial presentan valores de Lp(a) > 50 mg/dl, lo que supondría 1,43 mil millones de afectados en el mundo, de los cuales, 148 millones se corresponderían con población europea<sup>13</sup>. Su prevalencia varía según la ascendencia, en caso de europeos afecta a uno de cada 5 individuos<sup>14-16</sup>, y muestra una amplia variación interindividual en población general, que oscila entre < 1 y > 1.000 mg/dl<sup>17</sup>. La concentración plasmática de Lp(a) permanece relativamente constante a lo largo de la vida en los varones, mientras que en las mujeres tiende a aumentar con la edad tras la menopausia, alcanzando niveles máximos durante la peri y posmenopausia tardía<sup>18</sup>. También existen variaciones según raza. Sin embargo, resultados del estudio MESA, ARIC e INTERHEART mostraron relaciones muy similares entre la concentración de Lp(a) y el riesgo de EVA en individuos blancos, afroamericanos y del sur de Asia<sup>19-21</sup>.

La concentración de Lp(a) se encuentra bajo un estricto control genético más que cualquier otra lipoproteína. Presenta una heredabilidad entre un 75 y un 95%, y están determinados predominantemente por variantes de un solo nucleótido en el gen *LPA* y variantes del número de copias específicamente en el dominio kringle IV tipo 2<sup>22,23</sup>. Debido a la complejidad de su estructura molecular y diversidad de tamaño de la apo(a), existe gran controversia en el procedimiento analítico en relación con la falta de estandarización.

Las partículas de Lp(a) con un mayor número de repeticiones KIV-2 son más grandes y pesadas, proporciona menor concentración, pero su determinación puede estar artefactada si se utilizan ensayos que no son independientes de la isoforma ya que podría subestimarse o sobreestimarse la concentración si no se utiliza un calibrador estandarizado<sup>24,25</sup>. Varias sociedades científicas (Northwest Lipid Metabolism and Diabetes Research Laboratory [NLMDRL]), Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio [IFCC]<sup>26</sup>, actualmente trabajan en la confección de calibradores en unidades molares trazables a las referencias verificadas por nuevos métodos como es la espectrometría de masas<sup>27</sup>.

Actualmente existe un auge en investigación en relación con su fisiopatología, documentos de consenso, recomendaciones para la práctica clínica y ensayos clínicos que valorarán la posible existencia de reducción de eventos con nuevas dianas terapéuticas<sup>28,29</sup>, pero la disponibilidad de datos en relación con la prevalencia real y protocolos de determinación en España son limitados. Conocer el estado actual de protocolos, técnicas analíticas y valores disponibles de Lp(a) analizados en diferentes laboratorios clínicos de España puede servir para diseñar nuevas estrategias de salud en prevención cardiovascular mostrándose como una magnitud bioquímica coste/efectiva.

## Objetivo principal

Analizar en diferentes laboratorios clínicos españoles el estado actual del proceso preanalítico, analítico y postanalítico de Lp(a), así como valorar la relación entre la concentración de Lp(a) y otras variables como edad, sexo, y otros parámetros lipídicos.

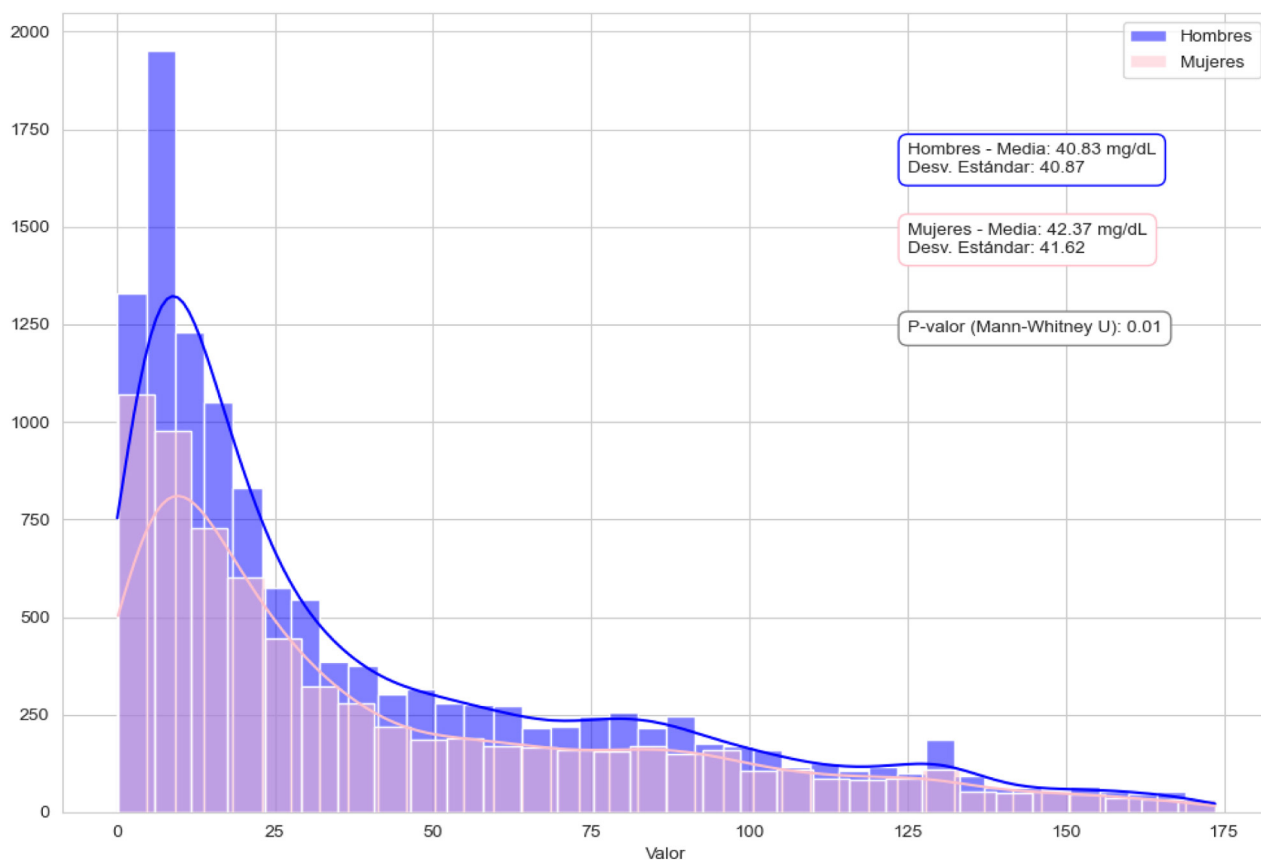
## Material y métodos

Estudio retrospectivo, observacional, multicéntrico, anonimizado realizado en el año 2023 que requirió de la cumplimentación de una encuesta electrónica a diferentes laboratorios españoles y una consulta al sistema informático de laboratorio (SIL) de parámetros complementarios incluidos en el perfil lipídico básico desde el 1 enero 2022 hasta el 31 de enero del mismo año.

El estudio cuenta con el dictamen favorable del Comité de Ética de los Centros Hospitalarios Virgen del Rocío/Virgen Macarena de Sevilla. No procede consentimiento informado expreso del paciente ya que se trata de un estudio retrospectivo anonimizado de consulta SIL.

Para la estimación del tamaño muestral se diseñó un muestreo por conglomerados con la calculadora de Grandaria Mostral GRANMO, garantizando una precisión de 0,05, una estimación de la población del 0,23% y un intervalo de confianza del 18-28%.

Como criterios de inclusión se requería un procesamiento mínimo anual de 100 determinaciones, la cumplimentación completa de la encuesta y la consulta al SIL con las inclusiones de las siguientes variables: Lp(a) + sexo, edad, unidad peticionaria, y/o c-LDL directo o calculado, y/o Apo B y/o colesterol no HDL y/o triglicéridos y/o HDL. Posteriormente se confeccionó con todos los resultados obtenidos una base de datos para establecer la relación entre la Lp(a) y otros parámetros analíticos incluidos en la encuesta.



**Figura 2** Representación gráfica de valores de lipoproteína (a) en función del sexo de los centros hospitalarios participantes durante el año 2022.

## Resultados

Un 23% de los laboratorios invitados a colaborar en el estudio no cumplían los criterios de inclusión por no alcanzar mínimo de determinaciones o no contestaron la encuesta. El número total de determinaciones de Lp(a) reportadas en el estudio para el año 2022 de los 49 centros participantes fue de 21.926 y la representación gráfica de las frecuencias obtenidas en función del sexo se muestra en la [figura 2](#).

Con respecto a datos obtenidos en el proceso preanalítico, el 82% de los datos recibidos corresponden a hospitales de referencia, y un 18% a los hospitales comarcales. El 68,6% de los hospitales participantes realizan las determinaciones analíticas en sus propios laboratorios, y un 31,4% externalizan la determinación, derivando el 15,7% a centros públicos de referencia y el 23,5% a centros de procesamiento de muestras privados. El 62,7% de los centros presentan técnica disponible en cartera de servicios para solicitarse desde atención primaria, es decir, casi el 30% de los mencionados médicos, no tienen acceso a su solicitud.

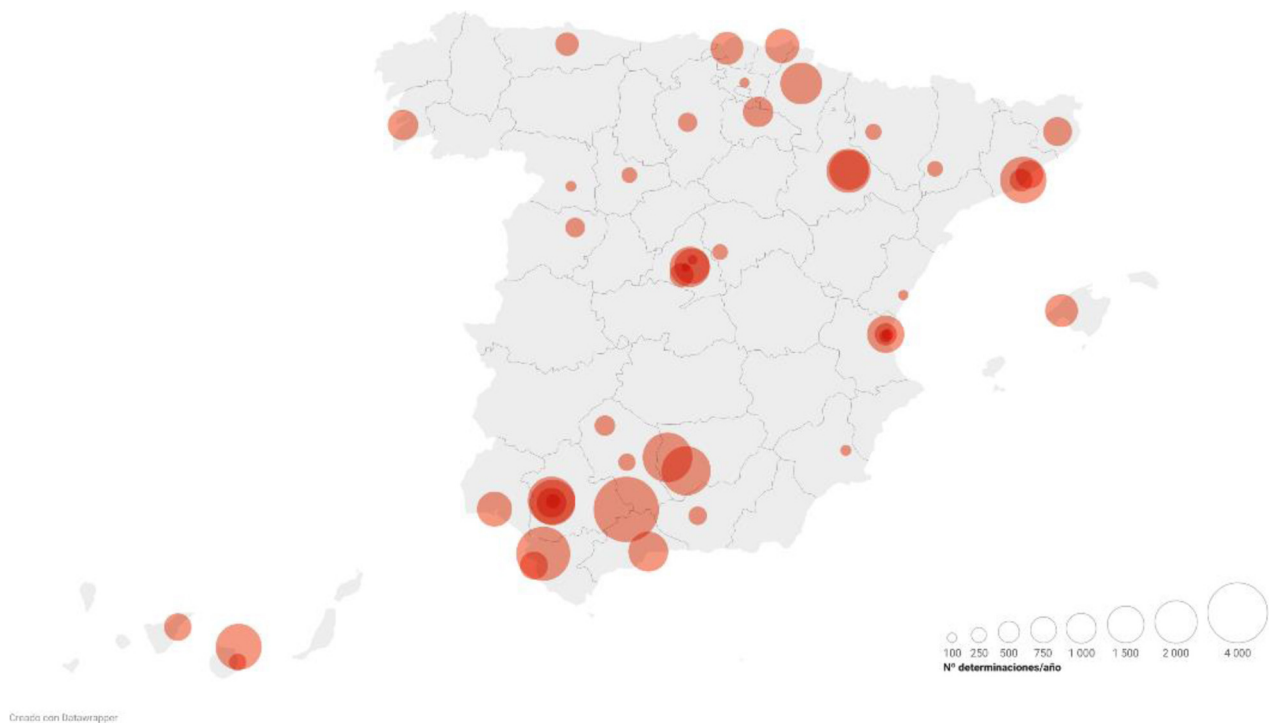
En relación con el proceso analítico, existen 2 técnicas analíticas predominantes, la inmunonefelometría (40%) y la inmunoturbidimetría (60%). Ningún centro reporto que procesara las muestras por técnicas de ELISA (enzimoinmunoanálisis) o espectrometría de masas. Al disponer de diferentes metodologías analíticas, y disponer cada proveedor suministrador de reactivos de un calibrador referenciado o no al material de referencia de la IFCC

SRM2B, el porcentaje de unidades informados es diverso, el 24% utiliza nmon/l, el 68% mg/dl y un 8% informa de ambas. El factor de conversión más común aplicado es  $\text{mg/dl} = (\text{nmol/l} + 3,83) \times 0,4587$ .

Con respecto al procedimiento aplicado en diferentes laboratorios con relación a la gestión de la demanda incluidos en el proceso postanalítico, se han obtenido los siguientes resultados: El 41,2% aplica el criterio de rechazo insertando un comentario explicativo «Solo se determina una vez en la vida a excepción de los pacientes en tratamiento con terapias dirigidas frente a PCSK9». El 6% tienen implantado un criterio de rechazo para atención primaria y el 56,9% no disponen de criterio de rechazo, se determina siempre que se solicite. Con respecto a la organización intrahospitalario y colaboración multidisciplinar, el 70,6% no disponen de protocolos hospitalarios ni en sus áreas sanitarias para su determinación.

Con relación al uso de controles de calidad externos, solo el 38,3% dispone de un control externo de calidad, principalmente el correspondiente al programa de garantía externo de calidad de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio.

Con relación a los perfiles confeccionados para la solicitud de pruebas analíticas y valorar el grado de adherencia al documento consenso de perfil lipídico en laboratorios clínicos españoles, solo el 12% incorporaron Lp(a) al perfil lipídico básico en atención primaria y un 26% a atención especializada.



**Figura 3** Representación gráfica en función de la geolocalización de número de determinaciones de la lipoproteína (a) en los hospitales participantes.

La especialidad clínica solicitante de Lp(a) difiere según la organización del centro hospitalario y la disponibilidad de unidades de lípidos. Los porcentajes de solicitud en función de la especialidad se corresponde con un 30,01% a cardiología, el 19,45% a medicina interna, el 16,24% a endocrinología, el 5,10% a neurología y el 2,69% a pediatría.

Con el fin de valorar y comparar diferentes áreas geográficas se ha realizado una representación del número de determinaciones de Lp(a) según geolocalización en España (fig. 3). La distribución de los valores obtenidos según puntos de corte 30, 50 y 180 mg/dl, segregados por sexo se muestran en la figura 4 observándose un predominio de niveles incrementados en las mujeres con respecto a los varones. Al incluir como subanálisis puntos de corte intermedio como Lp(a) > 70 mg/dl, encuadramos al 26,8% de los datos obtenidos (25,9% varones y 28,7% mujeres) y Lp(a) > 90 mg/dl 19,3% (el 18,1% varones y el 21,5% mujeres) nuevamente con predominio del género femenino.

En la figura 5 se representa gráficamente según el centro hospitalario el porcentaje de pacientes con Lp(a) superior a 50 mg/dl. A continuación, en la figura 6 se muestran la representación gráfica diferenciados por sexo y valores medios de otros parámetros lipídicos incluidos en la analítica que se corresponde con el valor de Lp(a) asociados en la búsqueda del SIL. En último lugar, se realizó un mapa de calor para valorar la posible relación de Lp(a) con otros parámetros y se confirma su caracterización como marcador independiente que se muestra en la tabla 1.

## Discusión

El diseño de la encuesta se centró en cuestionar los puntos de interés más representativos y con un número limitado de

ítems para favorecer el grado de participación. Los estudios diseñados para la obtención de resultados en salud mediante encuestas voluntarias a profesionales sanitarios presentan limitaciones inherentes al procedimiento en relación con el número, tipo y características de los ítems a incluir. Alrededor de un 23% de los encuestados no cumplimentaron la encuesta o no cumplían criterios de inclusión establecidos. Señalar que la información reportada de los 49 centros no es representativa de la población general, si no datos referidos a los centros participantes, por lo que no podríamos referenciar la prevalencia en España de hiper Lp(a) según los valores obtenidos ya que los resultados podrían presentar un sesgo de mayor número de pacientes en prevención secundaria, con relación al sexo o mayor especialización en lipidología de los centros participantes.

Los datos obtenidos de las encuestas incluyen hospitales correspondientes a todos los niveles asistenciales, destacando varios centros comarcales con unidades de lípidos reconocidas y muy activas en la caracterización de hipercolesterolemias familiares que presentan gran número de pacientes testados como el Hospital de Andújar con relación a otros centros hospitalarios ubicados en grandes ciudades. Mas de un 30% (31,4%) externalizan a sus correspondientes hospitales de referencia (15,7%) o a laboratorios privados (23,5%) lo que supone un incremento del gasto en transporte y encarecimiento de precio teniendo en cuenta que existen reactivos disponibles para ser incorporados en grandes cadenas analíticas de procesamiento de muestras. Es una técnica que no requiere condiciones preanalíticas especiales<sup>30</sup> se realiza en muestra de suero o plasma, presenta gran estabilidad, coste moderado y automatizable por lo que su implementación debería ser recomendable en todos los laboratorios. Es de destacar, que un 18% de hospi-

**Tabla 1** Representación de mapa de calor que refleja Lp(a) como marcador independiente de otros parámetros analíticos complementarios

	Apolipoproteína B (mg/dl)	Colesterol LDL (mg/dl)	Edad	Lipoproteína (a) (mg/dl)	Colesterol total (mg/dl)	Colesterol HDL (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)	Colesterol No-HDL (mg/dl)
Apolipoproteína B-100 (mg/dl)	1,00	0,54	-0,01	0,03	0,72	0,11	-0,07	0,42
Colesterol LDL (mg/dl)	0,54	1,00	-0,16	0,00	0,94	0,18	0,11	0,81
Edad	-0,01	-0,16	1,00	0,03	-0,12	0,01	0,08	-0,21
Lipoproteína (a) (mg/dl)	0,03	0,00	0,03	1,00	-0,03	0,02	0,00	-0,02
Colesterol total (mg/dl)	0,72	0,94	-0,12	-0,03	1,00	0,31	0,23	0,95
Colesterol HDL (mg/dL)	0,11	0,18	0,01	0,02	0,31	1,00	-0,37	0,00
Triglicéridos (mg/dl)	-0,07	0,11	0,08	0,00	0,23	-0,37	1,00	0,37
Colesterol no-HDL (mg/dl)	0,42	0,81	-0,21	-0,02	0,95	0,00	0,37	1,00
Leyenda de correlación								
Color	Rango de correlación							
Rojo fuerte	≥ 0,75							
Rojo claro	≥ 0,50							
Rosa claro	≥ 0,25							
Blanco	≥ 0							
Azul muy claro	≥ -0,25							
Azul claro	≥ -0,50							

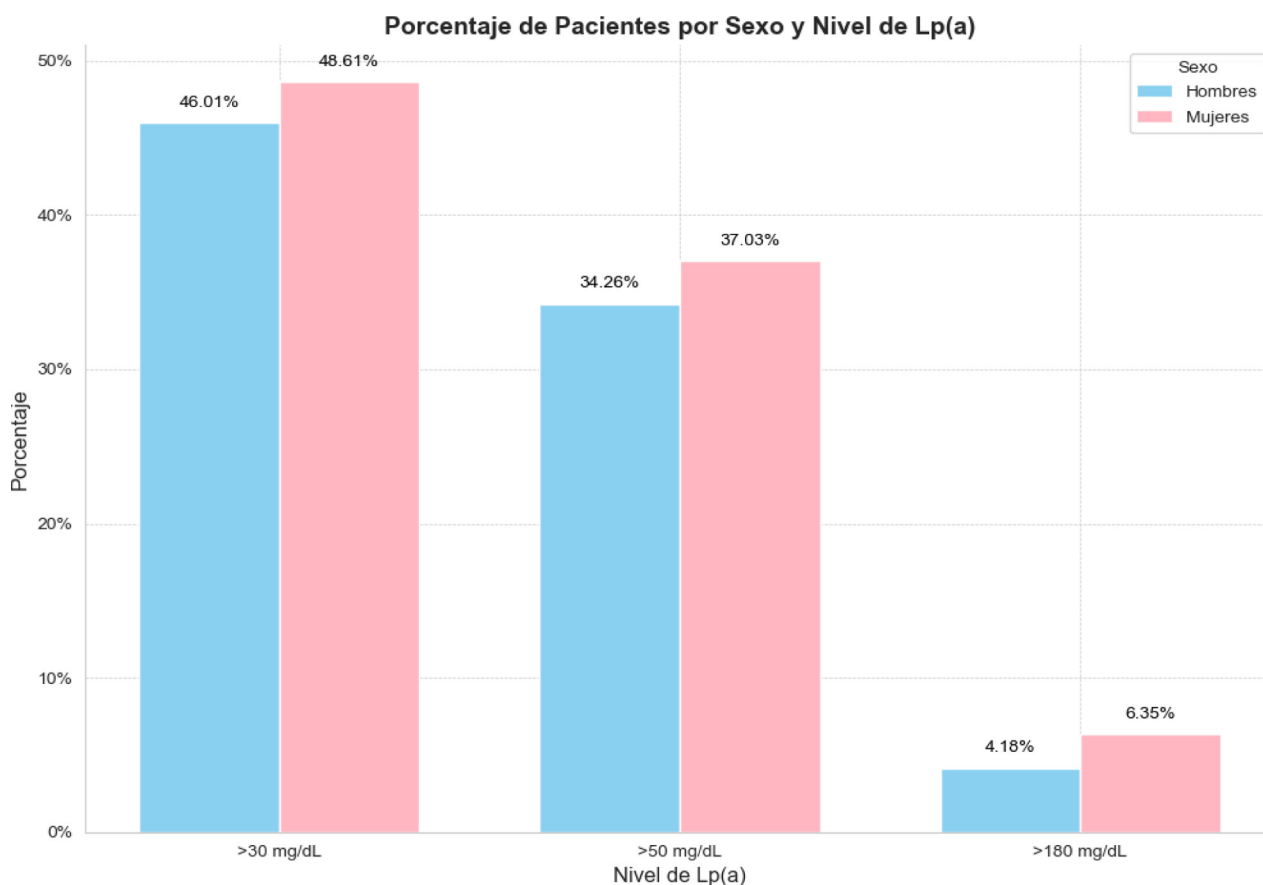


Figura 4 Representación gráfica de los valores de la lipoproteína (a) obtenidos según el sexo y los puntos de corte 30, 50 y 180 mg/dl.

tales comarcales realicen su determinación y dispongan de auto analizadores propios.

Con relación a la disponibilidad de la técnica analítica en cartera de servicios, casi el 30% de los médicos de atención primaria no tiene acceso a su solicitud, lo que dificulta la caracterización del riesgo cardiovascular global y la realización de estudios de segregación. En el reciente estudio HER(a) en la población española, se analizaron los familiares de primer grado de los pacientes que habían sufrido un síndrome coronario agudo (SCA) y presentaban Lp(a) > 50 mg/dl. El 59,4% de los familiares también presentaron niveles Lp(a) incrementados<sup>31</sup>, por lo que parece rentable el estudio es cascada familiar e ideal para proponerlo desde atención primaria en casos de alto riesgo de EVA. En el «Documento de consenso para la determinación e informe del perfil lipídico en laboratorios clínicos españoles»<sup>32</sup>, 15 sociedades científicas españolas acordaron la inclusión de Lp(a) en el perfil lipídico básico de atención primaria y especializada para determinarla al menos una vez en la vida, solo el 12% de los encuestados se adherían a las recomendaciones del documento consenso, por lo que es necesario insistir en la difusión y aplicación del documento para mejorar la caracterización del RCV global. En el ámbito de la prevención primaria, la Lp(a) elevada se asocia con varios resultados de EVA, así como con estenosis de la válvula aortica y mortalidad cardiovascular por todas las causas. Kamstrup et al.<sup>33</sup> evidenciaron con estu-

dios bioquímicos y genéticos que niveles de Lp(a) superiores al percentil 75 aumentaron el riesgo de estenosis de válvula aortica e infarto de miocardio, mientras que los niveles más altos (> percentil 90) se asociaron con un mayor riesgo de insuficiencia cardiaca. Se debería insistir por lo tanto en autorizar la solicitud a atención primaria, en la cual no olvidemos que se revisan los pacientes de alto o muy alto riesgo e incluso prevención secundaria.

Llama la atención que el 70,6% de centros hospitalarios no presenta protocolos para su solicitud ni cuando solicitarla sin el consiguiente diseño de la ruta asistencial correspondiente. Con relación al momento ideal para su determinación, las directrices de 2021 de la Sociedad Cardiovascular Canadiense<sup>34</sup>, así como el consenso EAS 2022<sup>35</sup> son claros y recomiendan la medición de Lp(a) al menos una vez en la vida, como parte del cribado inicial de lípidos para evaluar el riesgo cardiovascular. Se duda de si es adecuado o no la cuantificación en un momento cercano al evento, pero, aunque las condiciones inflamatorias podrían causar una variación temporal de sus niveles plasmáticos, Lp(a) permanece bastante constante durante toda la vida del individuo y proporciona mayor beneficio de disponer de la determinación antes del alta. Los resultados de un registro multicéntrico a gran escala en Alemania sobre prevalencia de Lp(a) en los pacientes de rehabilitación cardiaca mostraron que solo disponían de determinación el 0,19% de los pacientes sometidos a intervención valvular aortica, el

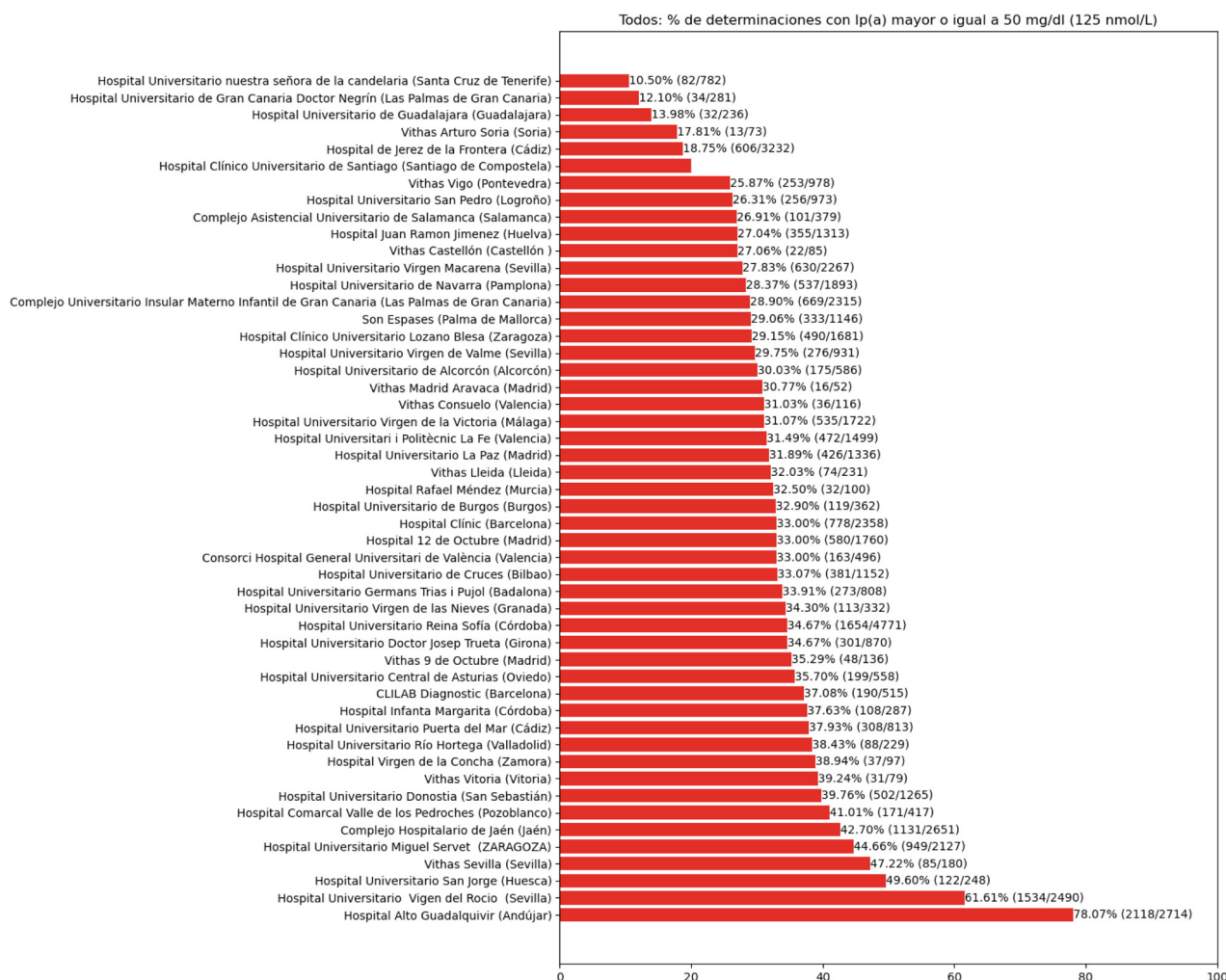


Figura 5 Representa gráficamente según el centro hospitalario del porcentaje de pacientes con lipoproteína (a) superior a 50 mg/dl.

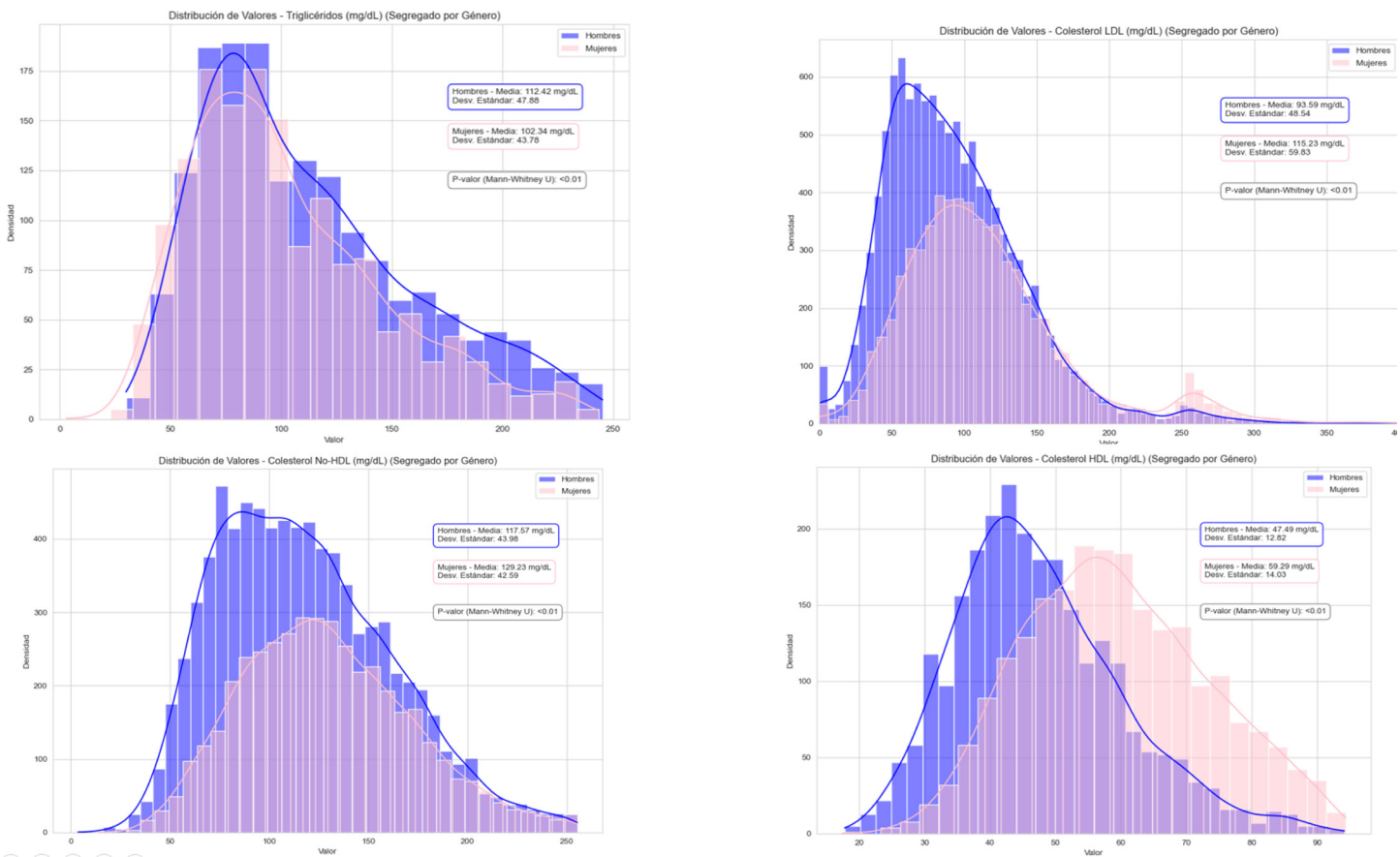
4,96% con infarto de miocardio previo < 60 años, el 2,36% infarto de miocardio actual < 60 años de edad, por lo que concluyen que sería necesario aumentar sustancialmente la concienciación sobre la Lp(a) para identificar y tratar mejor a los pacientes de alto riesgo<sup>36</sup>.

Más del 50% (56,95%) no incluyen reglas de gestión de la demanda que apliquen un criterio de rechazo, por lo que se procede al reanálisis de Lp(a) siempre que se solicite lo que conlleva un consumo de recursos innecesario. El 41,2% que, sí lo aplica, además insertan comentario explicativo de la no necesidad de monitorizar a excepción de los pacientes en tratamiento con terapias para PCSK9. Podría valorarse la repetición en otros casos como cambio de técnica analítica en aquellos pacientes en zonas gris (30-50 mg/dl), hipotiroidismo, menopausia, síndrome nefrótico o confirmación de concentraciones excesivamente incrementadas. Estos puntos son clave para la inclusión de una determinación analítica en cartera de servicios de laboratorio, debe ser el primer paso de las unidades de lípidos para el uso correcto y el manejo de Lp(a) en los diferentes niveles asistenciales.

Con relación al tipo de médico peticionario, los resultados son muy congruentes con la práctica clínica asistencial,

la especialidad de medicina interna (MI) por la relación existente entre Lp(a) e hipercolesterolemia familiar y la especialidad de cardiología, especialmente los pacientes en prevención secundaria, aunque parecen insuficientes al igual que de debería incrementar la solicitud desde neurología para valoración de los pacientes con ictus. Similares resultados se obtuvieron en un estudio realizado en el Hospital de La Princesa (Madrid) en 2021-2022, coincidiendo periodo del estudio con un 48% de solicitudes procedentes de MI, un 46% de cardiología, endocrinología un 2%, neurología un 1% y otros servicios el 3%<sup>37</sup>.

La distribución gráfica de frecuencias de los datos obtenidos correspondientes a las 21.926 determinaciones son datos muy similares a los recientemente publicados en el documento de consenso sobre Lp(a) de la Sociedad Italiana para el Estudio de la Aterosclerosis en 2 poblaciones italianas con 1.534 participantes correspondientes al estudio Progresione delle Lesioni Intimali Carotidee (PLIC)<sup>38</sup>. Igualmente, similar a los datos correspondientes del Bioabanco del Reino Unido<sup>35</sup> publicados en el European Atherosclerosis Society Consensus Statement del año 2022. La concentración de Lp(a) es bastante estable a lo largo de la vida adulta y ligeramente más alta (5-10%) en las mujeres que en los varones<sup>39</sup>.



**Figura 6** Representación gráfica de los triglicéridos, c-LDL, c-HDL, c-no-HDL correspondientes a la determinación de lipoproteína a seleccionadas.

El embarazo duplica las concentraciones de Lp(a), mientras que hay un ligero aumento de Lp(a) en la menopausia<sup>30</sup>. Nuestros resultados concuerdan con la evidencia científica, obteniéndose un porcentaje mayor de pacientes mujeres con Lp(a) > 30, > 50 y > 180 mg/dl que, en relación con la edad de la población femenina, los valores podrían estar incrementados por influencia hormonal.

La disponibilidad de datos sobre prevalencia real de Lp(a) en nuestro país es limitada, existen registros de sociedades científicas, pero no de grandes estudios poblacionales. Un estudio previo realizado en 20 hospitales de Andalucía y 3 de Extremadura<sup>40</sup> correspondientes a datos de determinaciones realizadas en los años 2019 y 2020 también por un sistema de encuesta, al ampliar el número de laboratorios participantes y la distribución geográfica sobre el estudio previo, asciende el porcentaje de pacientes con Lp(a) > 50 mg/dl del 29,5% al actual 35,21% y Lp(a) > 180 mg de un 1,52% al actual 4,87.

En año 2012, el estudio realizado en la isla de gran canaria, con 1.030 pacientes, analizando la relación entre Lp(a) y diabetes, un 86,2% de los pacientes presentaron Lp(a) < 46 mg/dl, punto de corte adoptado en el estudio para evaluar la posible relación entre niveles altos de lipoproteína (a) y su asociación con una menor prevalencia de diabetes a medida que avanza la edad<sup>41</sup>. En nuestro estudio, no se valoró esta asociación por carecer en la encuesta de parámetros hemoglobina glicosilada. Concomitante a nuestro estudio, otro registro correspondiente al Hospital de La Princesa en Madrid<sup>37</sup>, el 27,2% presentaba Lp(a) > 50 y el 1,9% Lp(a) > 180 mg/dl. En un registro alemán<sup>36</sup>, se obtienen también datos muy similares, los niveles de Lp(a) fueron > 50 mg/dl en el 28,79% intervención valvular aórtica, el 29,90% infarto de miocardio actual < 60 años y el 36,48% infarto de miocardio previo < 60 años en comparación con el 24,25% (control).

Centrándonos en el proceso analítico, principalmente las técnicas analíticas de procesamiento de muestras son inmunoturbidimetría (60%), el cual es un método cuyo mensurado va dirigido frente a apo(a) pequeña y nos informa sobre la concentración molar, y en menor porcentaje por inmunonefelometría, en la cual se determina la masa total de la molécula (proteínas, lípidos y hidratos de carbono y es un método sensible a las isoformas) destacando que la mayoría de estos equipos, los nefelómetros, no están integrados en cadenas analíticas. Ambas técnicas utilizan partículas de látex recubiertas de anticuerpos anti-Lp(a), que reaccionan con Lp(a) del paciente, formar un precipitado y se mide el grado de dispersión de la luz con un detector, según el ángulo de medida, se denomina una técnica u otra. La variabilidad analítica no solo depende del tipo de técnica si no en el material de referencia con el que se elaboran los calibradores que suministran los diferentes proveedores. El calibrador recomendado por la IFCC es el referenciado al material de referencia determinado por ELISA SRM2B que se actualizara próximamente por una determinación por espectrometría de masas. Al disponer de diferentes metodologías analíticas, y disponer cada casa comercial de un calibrador referenciado o no al material de referencia de la IFCC SRM2B, existe diversidad de unidades en los informes analíticos como se ha descrito en los resultados. El porcentaje de unidades informadas es el 24% nmon/l, 68% mg/dl y un 8% informa ambas. Esto dificulta la intercomparabilidad de resultados y la monitorización del paciente en caso de realizárselo

en laboratorios distintos, ya que la conversión de unidades no está recomendada por que el mensurado a cuantificar es distinto, masa o concentración molar. El uso de controles externos de calidad es muy bajo, inferior al 40% (38,3%), esto controles permiten comprobar la calidad de los resultados emitidos con los auto analizadores y realizar una Inter comparación con otros centros adscritos al programa de garantía de calidad, por lo que se debería adquirir en los laboratorios para minimizar los sesgos metrológicos que pudieran existir.

Los métodos que miden la concentración molar de Lp(a) miden la concentración de la partícula del componente principal que identifica la partícula de Lp(a), que es apo(a), sin el sesgo introducido por el tamaño de la partícula. En contraste, los ensayos de masa miden cantidades variables de todos los componentes de la masa de la Lp(a), incluyendo la sensibilidad a las diferencias en el tamaño de la isoforma de apo(a)<sup>42</sup>. Por lo tanto, los ensayos de masa, que proporcionan los resultados en mg/dl, tienen una limitación inherente en la evaluación precisa de la concentración de partículas circulantes de la Lp(a) y pueden no ofrecer la suficiente calidad analítica en la medición desde un punto de vista clínico<sup>42</sup>. Dado que la masa de las partículas de Lp(a) es variable, una conversión directa solo puede ser una aproximación. Idealmente, la Lp(a) debería medirse en unidades molares, ya que esto garantiza que cada partícula de Lp(a) solo se reconozca una vez. Sin embargo, esto es difícil de lograr cuando se utilizan anticuerpos policlonales en ensayos, ya que estos anticuerpos probablemente reconocen el dominio repetitivo K-IV de apo(a)<sup>40</sup>. Esto lleva a una sobreestimación de los valores de Lp(a) en muestras con moléculas de Lp(a) más grandes que las del calibrador y a una subestimación de los valores de Lp(a) en muestras con moléculas de Lp(a) más pequeñas que las del calibrador. Importante aclarar que los ensayos que proporcionan los resultados en mg/dl, indican la masa de las partículas de diferentes tamaños, mientras las que indican nmol/l, se refiere al número real de partículas.

Analizamos en la búsqueda del SIL otros parámetros complementarios concomitantes en las analíticas consultadas. En la [tabla 1](#), se muestra la confección de un mapa de calor, para establecer si existe alguna relación entre Lp(a) y otros parámetros concomitantes estudiados en el perfil lipídico. Los resultados muestran que Lp(a) es un factor de riesgo independientes de los otros parámetros lipídicos analizados, como se ha demostrado en la asociación de esta con la hipercolesterolemia familiar<sup>43</sup>. Las concentraciones medias obtenidas de los diferentes parámetros que componen el perfil lipídico básico como se muestran en la [figura 6](#), podrían posicionarse en intervalos de normalidad si considerásemos a la cohorte de pacientes evaluada como de bajo riesgo, pero un perfil más proaterogénico si lo valorásemos en un contexto de prevención secundaria tanto en c-LDL, apo B-100, y el riesgo cardiovascular residual que puede conferir la hipertrigliceridemia. Esta es una de las principales limitaciones del estudio, en el cual los datos facilitados por el SIL no permiten diferenciar el tipo de diagnóstico ni riesgo del paciente.

En la [figura 3](#) se representa los datos obtenidos de Lp(a) geolocalizados en relación con el número y su concentración no se observa la existencia de clusters de mayor agregación, confirmándose nuevamente con respecto al estudio previo que varios centros andaluces consolidan concentraciones

más incrementadas, así como mayor número de pacientes testados.

En la representación de los centros hospitalarios (fig. 5) con concentraciones de Lp(a) > 50 mg/dl, las diferencias obtenidas no deben interpretarse como mayor o menor prevalencia en esas ciudades ya que en el año 2022 el análisis en primaria era bastante limitado, si no la valoración de un mayor número de pacientes testados seguramente en prevención secundaria u hospitales con unidades de lípidos de larga trayectoria en estudio de hipercolesterolemias familiares en la cual, la determinación de Lp(a) forma parte del perfil bioquímico indicado en estos pacientes por su potencial relación como se ha señalado en el estudio SAFEHEART<sup>44</sup>.

Como conclusión, según los datos obtenidos, el número de pacientes con determinación de Lp(a) en España según esta encuesta es baja y con Lp(a) > 50 mg/dl ligeramente superior a los resultados disponibles. Es necesario puesta en práctica de los consensos disponibles, una armonización necesaria en el método analítico con un nuevo calibrador de referencia valorado por un método insensible a las isoformas como es la espectrometría de masas, así como protocolos y rutas asistenciales multidisciplinares definidas incluyendo a atención primaria para correcto control de este factor de riesgo cardiovascular independiente.

## Financiación

El presente trabajo ha sido financiado por un acuerdo de colaboración de Novartis con Fundación Jose Luis Castaño de la Sociedad Española de Medicina de laboratorio.

## Agradecimientos

Al personal de gestión de la Fundación Jose Luis Castaño de la Sociedad Española de Medicina de laboratorio y compañeros colaboradores en el grupo de trabajo del proyecto Batary.

## Anexo 1. Investigadores del proyecto Batary

Pilar Calmarza (Laboratorio Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza), Irene González Martín (Laboratorio Hospital Universitario 12 de Octubre), Jose Puzo Foncillas (Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica, Hospital Universitario San Jorge de Huesca), Núria Amigó Grau (Department of Basic Medical Science, Reus, Tarragona), Baatriz Candas Estébanez (Laboratorio Clínico Hospital de Barcelona), David Ceacero Marín (Laboratorio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario de Bellvitge), María Martín Palencia (Servicio Análisis Clínicos, Hospital Universitario de Burgos), Carlos Romero Román (Hospital General Universitario de Albacete), Teresa Contreras Sanfeliciano (Laboratorio Complejo Asistencial Universitario de Salamanca), Antonio Fernández Suarez (Laboratorio Alto Guadalquivir, Andújar, Jaén), Emilio Flores Pardo (Laboratorio Hospital Universitario de San Juan, San Juan de Alicante, Alicante), Alejandra Fernández Fernández (Laboratorio Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias), Cristina Gómez Cobo (Laboratorio Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, Illes Balears), Lidya Esther Ruiz García (Laboratorio Hospital Las

Palmas de Gran Canaria), Marta Duque Alcorta (Laboratorio Hospital Universitario La Paz, Madrid), Beatriz Zabalza Ollo (Laboratorio Hospital Universitario de Navarra, Navarra), Marta M. Riaño Ruiz (Laboratorio Complejo Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria), María Jesús Cuesta Rodríguez (Laboratorio Complejo Universitario Insular Materno-Infantil de Gran Canaria), Carlos Tapia Artilles (Laboratorio Complejo Universitario Insular Materno-Infantil de Gran Canaria), Firma Isabel Rodríguez Sánchez (Laboratorio de Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería), Enrique Prada de Medio (Laboratorio Hospital Virgen de la Luz, Cuenca), Blanca M. Nieves Fernández Fatou (Laboratorio Hospital Juan Ramon Jiménez de Huelva), María Dolores Badía Carnicero (Laboratorio Hospital Universitario de Burgos), Elena Fernández Vizán (Laboratorio Hospital V. de la Concha, Complejo Asistencial de Zamora), Guillermo Boyero García (Laboratorio Hospital V. de la Concha, Complejo Asistencial de Zamora), María del Pilar Álvarez Sastre (Laboratorio Hospital V. de la Concha, Complejo Asistencial de Zamora), Ana Belén García Ruano (Laboratorio Hospital Universitario de Jaén), Joaquín Bobillo Lobato (Laboratorio Hospital Universitario Virgen de Valme), María del Mar Viloria Peñas (Laboratorio Hospital Universitario Virgen de Valme), Carmen Ortiz García (Laboratorio Virgen de la Victoria de Málaga), Sonia Blanco Martín (Laboratorio Virgen de la Victoria de Málaga), Andrés Cobos Díaz (Laboratorio Virgen de la Victoria de Málaga), Mónica Ramos Álvarez (Laboratorio Hospital Lozano Blesa, Zaragoza), José Ruiz Budría (Laboratorio Hospital Lozano Blesa, Zaragoza), Laura Sahuquillo Frías (Laboratorio Hospital General Universitario de Valencia), Goizane Marcaida Benito (Laboratorio Hospital General Universitario de Valencia), Ana Cosmen Sánchez (Laboratorio Hospital Santa Barbara), Ainhoa Belaustegui Foronda (Laboratorio Hospital de Cruces Bizkaia), Carmen de Ne Lenganan (Laboratorio Hospital de Txagorritxu, Bizkaia), María Dolores Badía Carnicero (Laboratorio Hospital de Valdecilla, Santander, Cantabria), María Martín Palencia (Laboratorio Hospital Universitario de Burgos), Simón Gómez-Biedma Gutiérrez (Laboratorio Hospital General de Almansa), Jose Zarauz García (Laboratorio Hospital Rafael Méndez, Lorca, Murcia), Juan Cuadros Muñoz (Laboratorio Análisis Clínicos Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz), Mercedes Calero Ruiz (Laboratorio Análisis Clínicos Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz), Ana Sáez-Benito Godino (Laboratorio Análisis Clínicos Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz), María Esteso Perona (Laboratorio Hospital de Villarrobledo), Fernando Rodríguez Cantalejo (Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba), María Muñoz Calero (Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba), Luis Calbo Caballos (Laboratorio Hospital Universitario de Jerez, Cádiz), Esther Fernández Grande (Laboratorio Hospital Universitario de Jerez, Cádiz), Adrián Fontán Abad (Laboratorio Hospital Universitario San Pedro, Logroño, La Rioja), Ana Belen Lasierra Monclus (Laboratorio Hospital Universitario San Jorge, Huesca), Naira Rico Santana (Laboratorio Hospital Clínic de Barcelona), María del Mar del Aguila (Laboratorio Hospital Universitario Virgen de las Nieves), Raquel Barquero Jiménez (Laboratorio Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid), Alberto Redruello Alonso (Laboratorio Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid), Isabel García Calcerrada (Laboratorio Hospital Universitario Santa Bárbara de Soria), Alicia de Lózar de la Viña (Laboratorio Nuestra Señora

de la Candelaria, Gran Canaria), Nuria Alonso Castillejos (Laboratorio Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid), Patricia Ramos Mayordomo (Laboratorio Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid), Rosa María Lobo Valentín (Laboratorio Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid), Alberto Cojo Espinilla (Laboratorio Hospital Universitario de Donostia), Virginia Tadeo Garisto (Laboratorio Hospital Universitario la Fe, Valencia), María Simó Castelló (Laboratorio Hospital Universitario la Fe, Valencia), Cristina Aguado Codina (Laboratorio Hospital Universitario La Fe, Valencia), Clara Peña Cañaveras (Laboratorio CLILABdiagnostic, Hospital Vithas), Vicente Aguadero Acera (Laboratorio CLILABdiagnostic Hospital vithas), Carmen Tejedor Mardomingo (Laboratorio CLILABdiagnostic, Hospital Vithas, Sevilla) y Cristobal Morales Portillo (Hospital Vithas, Sevilla).

## Bibliografía

1. Instituto Nacional de Estadística. Estadística de defunciones según la causa de muerte. 2023 [consultado 15 Nov 2024]. Disponible en: [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175)
2. Raber L, Ueki Y, Otsuka T, Losdat S, Haner JD, Lonborg J, et al., PACMAN-AMI collaborators. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327:1771–81.
3. Nicholls SJ, Nissen SE, Prati F, Windecker S, Kataoka Y, Puri R, et al. Assessing the impact of PCSK9 inhibition on coronary plaque phenotype with optical coherence tomography: rationale and design of the randomized, placebo- controlled HUYGENS study. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021;11:120–9.
4. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al., American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143:e254–743.
5. Krittanawong C, Maitra NS, El-Sherbini AH, Shah N, Lavie CJ, Shapiro MD, et al. Lipoprotein(a) in clinical practice: A guide for the clinician. *Prog Cardiovasc Dis*. 2023;79:28–36.
6. Boffa MB, Koschinsky ML. Lipoprotein (a): Truly a direct prothrombotic factor in cardiovascular disease? *J Lipid Res*. 2016;57:745–57.
7. Tsimikas S. Una prueba en contexto: lipoproteína (a): diagnóstico, pronóstico, controversias y terapias emergentes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:692–711.
8. Spence JD, Koschinsky M. Mecanismos de patogenicidad de la lipoproteína (a): Protrombótica, proaterosclerótica o ambas? *Trombo Arterioscler Vasc Biol*. 2012;32:1550–1.
9. Van der Valk FM, Bekkering S, Kroon J, Yeang C, van den Bossche J, van Buul JD, et al. Oxidized Phospholipids on Lipoprotein(a) Elicit Arterial Wall Inflammation and an Inflammatory Monocyte Response in Humans. *Circulation*. 2016;134:611–24.
10. Clarke R, Peden J, Hopewell J, Kyriakou T, Goel A, Heath S, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med*. 2009;361:2518–28.
11. Krittanawong C, Maitra NS, El-Sherbini AH, Shah N, Lavie CJ, Shapiro MD, et al. Lipoprotein(a) in clinical practice: A guide for the clinician. *Prog Cardiovasc Dis*. 2023;79:28–36.
12. Nielsen LB. Atherogenesis of lipoprotein(a) and oxidized low density lipoprotein: Insight from in vivo studies of arterial wall influx, degradation and efflux. *Atherosclerosis*. 1999;143:229–43.
13. Tsimikas S, Fazio S, Fernando KC, Ginsberg HN, Koschinsky ML, Marcovina SM, et al. Recomendaciones del grupo de trabajo del NHLBI para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular y estenosis aortica mediado por lipoproteína (a). *Mermelada. Col. Cardiol*. 2018;71:177–92.
14. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, di Angelantonio E, Thompson A, White IR, et al., Emerging Risk Factors Collaboration. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA*. 2009;302:412–23.
15. Verbeek R, Boekholdt SM, Stoekenbroek RM, Hovingh GK, Witztum JL, Wareham NJ, et al. Population and assay thresholds for the predictive value of lipoprotein (a) for coronary artery disease: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Lipid Res*. 2016;57:697–705.
16. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31:2844–53.
17. Maranhao RC, Carvalho PO, Strunz CC, Pileggi F. Lipoprotein (a): Structure, pathophysiology and clinical implications. *Arq. Bras. Cardiol*. 2014;103:76–84.
18. Derby CA, Crawford SL, Pasternak RC, Sowers M, Sternfeld B, Matthews KA. Lipid changes during the menopause transition in relation to age and weight: The Study of Women's Health Across the Nation. *Am. J. Epidemiol*. 2009;169:1352–61.
19. Virani SS, Brautbar A, Davis BC, Nambi V, Hoogeveen RC, Sharrett AR, et al. Associations between lipoprotein(a) levels and cardiovascular outcomes in black and white subjects: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2012;125:241–9.
20. Guan W, Cao J, Steffen BT, Post WS, Stein JH, Tattersall MC, et al. Race is a key variable in assigning lipoprotein(a) cutoff values for coronary heart disease risk assessment: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35:996–1001.
21. Pare G, Qaku A, McQueen M, Anand SS, Enas E, Clarke R, et al., INTERHEART Investigators. Lipoprotein(a) Levels and the Risk of Myocardial Infarction Among 7 Ethnic Groups. *Circulation*. 2019;139:1472–82.
22. Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, Lackner C, Chiesa G, Hobbs HH. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. *J Clin Invest*. 1992;90:52–60.
23. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC, et al. PROCARDIS Consortium. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med*. 2009;361:2518–28.
24. Ward NC, Kostner KM, Sullivan DR, Nestel P, Watts GF. Molecular Population, and Clinical Aspects of Lipoprotein(a): A Bridge Too Far? *J Clin Med*. 2019;8:2073.
25. Saeed A, Virani S. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease: Current state and future directions for an enigmatic lipoprotein. *Front Biosci*. 2018;23:1099–112.
26. IFCC Working Group for Standardization of Apolipoproteins by Mass Spectrometry Cobbaert CM, Althaus H, Begcevic Brkovic I, Ceglarek U, Coassin S, Delatour V, et al. Towards an SI-Traceable Reference Measurement System for Seven Serum Apolipoproteins Using Bottom-Up Quantitative Proteomics: Conceptual Approach Enabled by Cross-Disciplinary/Cross-Sector Collaboration. *Clin Chem*. 2021;67:478–89.
27. Ruhaak LR, Romijn F, Begcevic Brkovic I, Kuklenyik Z, Dittrich J, Ceglarek U, et al. Development of an LC-MRM-MS-Based Candidate Reference Measurement Procedure for Standardization of Serum Apolipoprotein (a) Tests. *Clin Chem*. 2023;69:251–61.
28. Chiesa G, Zenti MG, Baragetti A, Barbagallo CM, Borghi C, Colivicchi F, et al. Consensus document on Lipoprotein(a) from the Italian Society for the Study of Atherosclerosis (SISA). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2023;33:1866–77.

29. Delgado-Lista J, Mostaza JM, Arrobas-Velilla T, Blanco-Vaca F, Masana L, Pedro-Botet J, et al. Consensus on lipoprotein(a) of the Spanish Society of Arteriosclerosis Literature review and recommendations for clinical practice [Artículo en Inglés y Español]. *Clin Investig Arterioscler*. 2024;36:243–66.
30. Panteghini M, Pagani F. Pre-analytical, analytical and biological sources of variation of lipoprotein(a). *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1993;31:23–8, <http://dx.doi.org/10.1515/cclm.1993.31.1.23>.
31. Fernandez-Olmo MR, Bailen MC, Martinez Quesada M, Rus Mansilla C, Martin Toro M, Lopez Suarez A, et al. Lp(a) Levels in Relatives of Patients with Acute Coronary Syndrome and Elevated Lp(a): HER(a) Study. *J Clin Med*. 2024;13:2256.
32. Arrobas Velilla T, Guijarro C, Campuzano Ruiz R, Rodriguez Pinero M, Valderrama Marcos JF, Perez Perez A, et al. Consensus document for lipid profile determination and reporting in Spanish clinical laboratories What parameters should be included in a basic lipid profile? *Clin Investig Arterioscler*. 2023;35:91–100.
33. Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Elevated Lipoprotein(a) Levels LPA Risk Genotypes, and Increased Risk of Heart Failure in the General Population. *JACC Heart Fail*. 2016;4:78–87.
34. 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;37:1129–50.
35. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: A European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022;43:3925–46.
36. Altmann C, Burlacu NA, Preuss T, Hlousek A, Eddicks S. MEDIAN Medical Board Cardiology Prevalence of elevated lipoprotein(a) in cardiac rehabilitation patients - results from a large-scale multicentre registry in Germany. *Clin Res Cardiol*. 2024, <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-024-02427-0>.
37. Rubio-Serrano J, Gullon Ojeto A, Suarez Fernandez C. Características clínicas asociadas a niveles elevados de lipoproteína(a) en pacientes atendidos por riesgo vascular. *Adv Lab Med*. 2023;4:402–7.
38. Chiesa G, Zenti MG, Baragetti A, Barbagallo CM, Borghi C, Colivicchi F, et al. Consensus document on Lipoprotein(a) from the Italian Society for the Study of Atherosclerosis (SISA). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2023;33:1866–77, <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2023.07.019>. Epub 2023 Jul 19; PMID: 37586921.
39. 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*. 2022;42:e48–60, 1233.
40. Arrobas Velilla T, Fabiani de la Iglesia J, Martin Perez S, Calbo Caballos L, Gomez Barrado JJ, Leon Justel A. Lipoprotein(a) in a selection of hospitals in Andalusia and Extremadura. Underdiagnosed and underused? [Artículo en Inglés y Español]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75:844–5.
41. Boronat M, Saavedra P, Perez-Martín N, Lopez-Madrado MJ, Rodríguez-Pérez C, Novoa FJ. High levels of lipoprotein(a) are associated with a lower prevalence of diabetes with advancing age: Results of a cross-sectional epidemiological survey in Gran Canaria Spain. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:81.
42. Kronenberg F. Lipoprotein(a) measurement issues: Are we making a mountain out of a molehill? *Atherosclerosis*. 2022;349:123–35.
43. Holmes DT, Schick BA, Humphries KH, Frohlich J. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Clin Chem*. 2005;51:2067–73.
44. Bourbon M, Alves AC, Alonso R, Mata N, Aguiar P, Padró T, et al. Análisis mutacional y relación genotipo-fenotipo en hipercolesterolemia familiar: el registro SAFEHEART. *Atherosclerosis*. 2017;262:8–13.