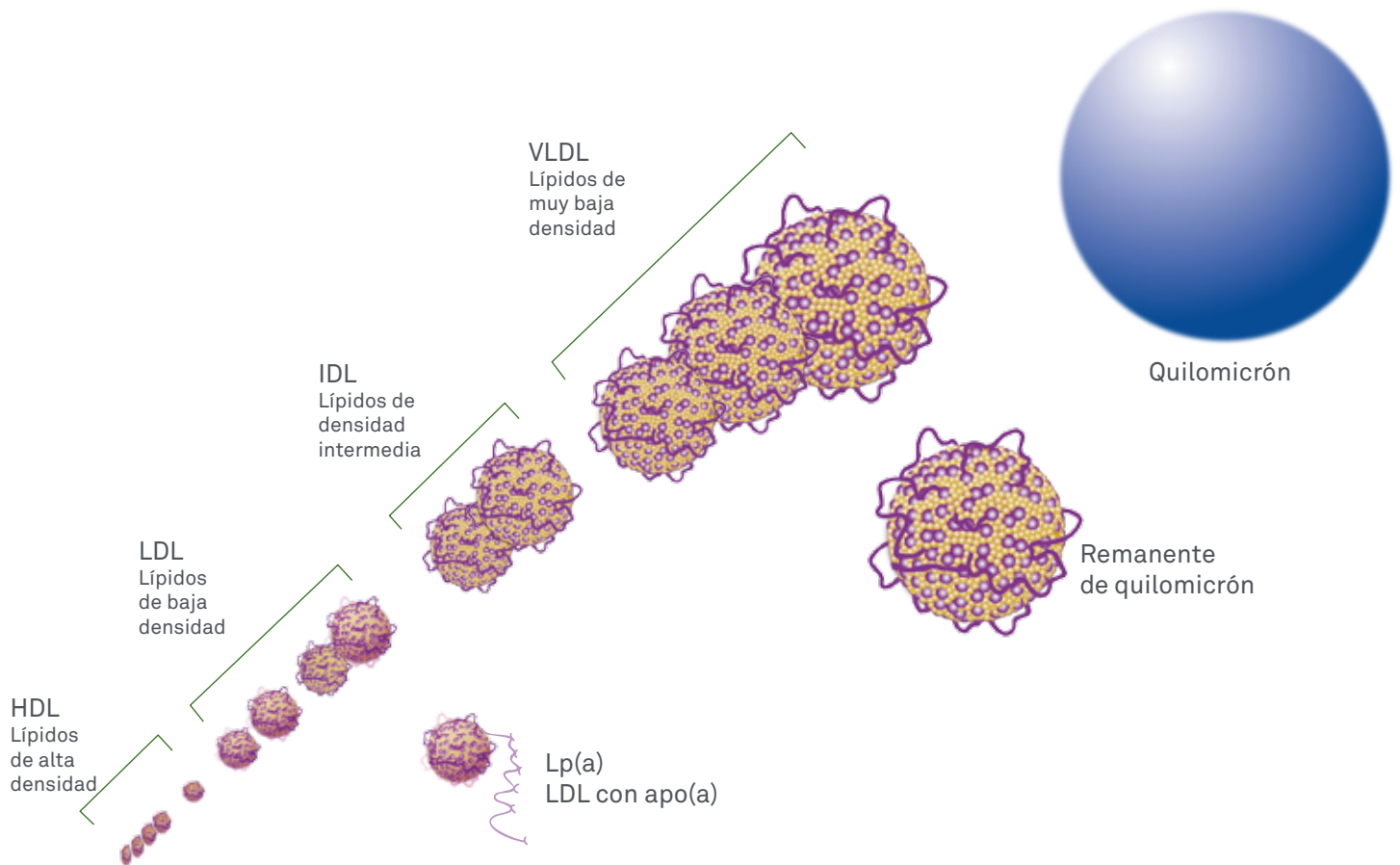


Cardio IQ® Movilidad de Iones:

La más reciente evolución en
la separación de lipoproteínas



Evolución de la Subseparación de Lipoproteínas

La separación de las subclases de lípidos se ha utilizado durante más de 15 años para obtener información más detallada para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular (ECV) en los pacientes que tienen riesgo.

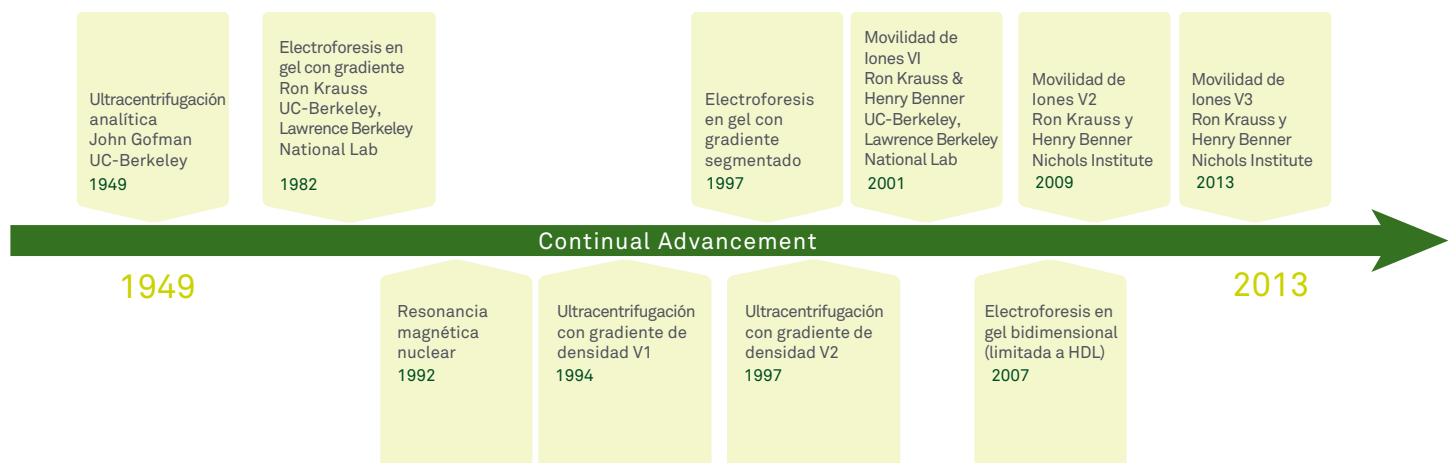
Existe amplio soporte en la literatura científica ^{1-3, 5-15} para las subclases LDL y HDL, con un legado de estudios financiados por los NIH (Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos), que demuestran que las subclases de lípidos pronostican el riesgo de ECV a corto y largo plazo, la progresión aterosclerótica y los múltiples eventos de intervención.

La información proporcionada por las subclases de lípidos permite dar un enfoque personalizado al manejo del riesgo de ECV que, en última instancia, puede mejorar el desenlace de los pacientes.

Desde la primera catalogación de las subclases de lipoproteínas por ultracentrifugación analítica realizada por el Dr. John Gofman en la Universidad de California, en Berkeley,¹ se ha desarrollado una serie de métodos de separación de lípidos que incluyen la ultracentrifugación con gradientes de densidad, el análisis de partículas por espectrometría, y la electroforesis en gel, en gel con gradiente y en gel bidimensional.

Si bien cada una de estas diferentes tecnologías tenía fortalezas únicas, todas ellas implicaban algún tipo de concesión entre capturar todos los tipos de lipoproteínas, separar las subclases de lípidos con alta resolución, y dar una cuantificación directa de la cantidad de partículas en cada subclase de lípidos.

Cardio IQ® Movilidad de Iones es la más reciente evolución tecnológica, con un origen que se remonta al primer trabajo de caracterización de lipoproteínas de la Universidad de California en Berkeley



La tecnología más reciente: Cardio IQ® Movilidad de Iones

La separación con **Cardio IQ Movilidad de Iones** es la más reciente evolución tecnológica en la medición avanzada de las subclases de lípidos. Combina la separación por alta resolución de todo el espectro de partículas de lipoproteínas con la cuantificación directa de partículas en cada fracción de las subclases de lípidos.

La separación con **Cardio IQ Movilidad de Iones** permite caracterizar las partículas de lipoproteínas sin ninguna modificación de estas últimas que pudiera impactar su tamaño aparente. Las partículas de lipoproteínas ionizadas se separan por electroforesis en una fase gaseosa, distinguiendo las partículas de lipoproteínas con base en su tamaño (véase la Figura 1). Las partículas seleccionadas de acuerdo con su tamaño se detectan y cuentan por medio de dispersión de luz.

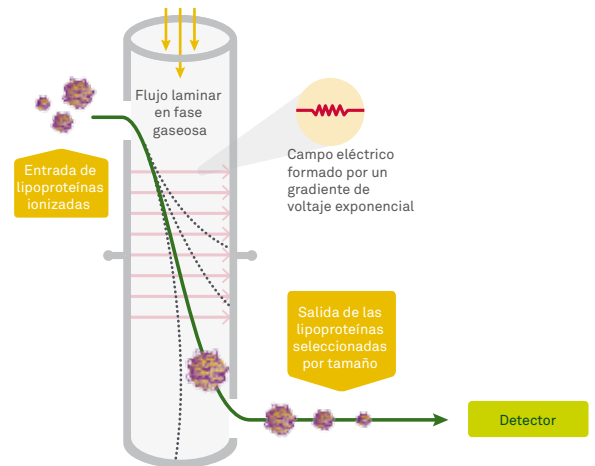


Figura 1. Separación de las lipoproteínas con Cardio IQ Movilidad de Iones. Las lipoproteínas ionizadas migran a través de un flujo laminar en fase gaseosa con base en su tamaño y campo eléctrico. Sólo un tamaño de lipoproteínas saldrá del campo y será aislado (línea verde) en algún punto del gradiente de voltaje; las lipoproteínas más grandes y más pequeñas (líneas negras punteadas) no se capturan. A medida que el voltaje aumenta a través del gradiente, todas las lipoproteínas son capturadas.

Ventajas de Cardio IQ® Movilidad de Iones

Cardio IQ Movilidad de Iones representa el futuro del análisis avanzado de los lípidos en la práctica clínica. Al superar las concesiones de las determinaciones avanzadas de las subclases de lípidos del pasado, esta herramienta ofrece a los médicos información adicional para tomar mejores decisiones relacionadas con el tratamiento de sus pacientes.

Cardio IQ Movilidad de Iones está firmemente soportado por la literatura y los expertos en el campo^{3, 5-15} como el método líder para la evaluación del tamaño de las lipoproteínas. Se le está proponiendo como el nuevo estándar en el campo. El Dr. Ron Krauss, creador de la tecnología en gel con gradiente segmentado, desarrolló Cardio IQ Movilidad de Iones como la siguiente generación en la separación de las subclases de lípidos.

Cardio IQ® Movilidad de Iones ofrece:

- Medición directa, precisa y reproducible de las partículas de lipoproteínas⁸
- Información que permite personalizar el tratamiento para una mejora potencial de los resultados de los pacientes

Utilidad clínica

El fundamental estudio de Malmö³ de 2008 proporcionó evidencia, utilizando la subseparación con Cardio IQ® Movilidad de Iones, de que el número de partículas de LDL (P-LDL), y las partículas pequeñas y medianas de LDL estaban asociados con un mayor riesgo de ECV.

Investigaciones posteriores publicadas en junio y septiembre de 2015, usando de nuevo la tecnología de Movilidad de Iones, proporcionaron datos de que la medición de P-LDL puede identificar a los pacientes con un riesgo intermedio de eventos relacionados con la ECV.^{4,5} Ambos estudios clínicos ofrecen evidencia de que P-LDL obtenido mediante Movilidad de Iones proporciona información adicional que va más allá de los factores de riesgo convencionales para los pacientes de riesgo intermedio.

El análisis de las subfracciones de lipoproteínas con Movilidad de Iones identifica tres ejes independientes de riesgo cardiovascular Musunuru K, *et al.* *Arterioscler Thomb Vasc Biol* 2009;29:1975-80.

El estudio de Dieta y Cáncer de Malmö³ indica que las subclases determinadas por Movilidad de Iones se asociaron con un mayor riesgo de ECV. Un análisis de 4,594 varones y mujeres sanos inicialmente (seguimiento promedio de 12.2 años, 377 eventos cardiovasculares incidentales, de los cuales 206 fueron eventos coronarios) demostró un aumento en el número de partículas de LDL, de las subclases de LDL pequeñas y medianas según la Movilidad de Iones, junto con triglicéridos elevados, que está asociado con un mayor riesgo de eventos. El mismo estudio reveló que los niveles de la subclase de HDL grandes están asociados inversamente con el riesgo de eventos, lo que, por ende, fundamenta el aspecto cardioprotector de los niveles altos de C-HDL. Este hallazgo es congruente con las publicaciones previas que definen la lipoproteína aterogénica (ALP, por sus siglas en inglés).

El número de partículas de las lipoproteínas de baja densidad está asociado con eventos cardiovasculares entre quienes no están clasificados dentro de los grupos que se benefician de las estatinas

Melander O, *et al.* *J Am Coll Cardiol* 2015;65(23):2571-2573.

Las guías actuales de la Asociación Americana del Corazón/el Colegio Americano de Cardiología definen 4 grupos de pacientes que deben recibir terapia con estatinas.⁴

Un análisis de 1,919 participantes en el estudio de Dieta y Cáncer de Malmö⁵ no clasificados dentro de uno de los 4 grupos beneficiados por las estatinas mostró que tenían niveles basales de P-LDL y otras subfracciones de lipoproteínas medidos por Movilidad de Iones. Las asociaciones de los niveles de P-LDL y las subfracciones de lipoproteínas con los eventos incidentales de ECV (infarto del miocardio, revascularización coronaria, evento vascular cerebral isquémico, o muerte por ECV) se evaluaron haciendo los ajustes derivados de los factores de riesgo de ECV establecidos, incluidas las mediciones estándar de los lípidos.

Después de un seguimiento promedio de 16.2 años, 88 (4.6%) participantes habían tenido un primer evento de ECV. P-LDL y las LDL pequeñas y medianas se asociaron con la ECV incidental después de hacer los ajustes correspondientes a la edad, el sexo, C-LDL, C-HDL, triglicéridos, ApoB, presión arterial sistólica y diastólica, uso de antihipertensivos y tabaquismo.

La conclusión del estudio mostró que las subfracciones de lipoproteínas se asociaron independientemente con la ECV en los sujetos no clasificados dentro de uno de los 4 grupos beneficiados por las estatinas y, en consecuencia, P-LDL podría ser útil para los pacientes y los clínicos al seleccionar alguna opción de tratamiento.

Las subfracciones de lipoproteínas aterogénicas determinadas por Movilidad de Iones y los primeros eventos cardiovasculares después de la asignación aleatoria a una estatina de alta intensidad o al placebo. La justificación del uso de estatinas en la prevención: Un estudio con intervención para evaluar rosuvastatina (JUPITER)

Mora S, *et al.* *Circulation*. 2015;132:2220-2229.

Dado que los eventos de ECV pueden presentarse en las personas con C-LDL bajo, se llevó a cabo un estudio clínico utilizando a los participantes del estudio JUPITER^{6*} para determinar si las lipoproteínas o sus subfracciones medidas mediante Movilidad de Iones predecían los eventos de ECV en una población con C-LDL bajo y PCR-us alta. Se reclutó una cohorte y 11,186 personas sanas con C-LDL <130mg/dL y PCR-us \geq 2, se midieron las subfracciones de lipoproteínas basales y durante el tratamiento (rosuvastatina), y se siguió a los pacientes durante una media de 1.9 años (análisis post-hoc).

El estudio reveló que en el grupo placebo la medición de P-LDL con Movilidad de Iones proporciona información adicional que va más allá de los factores de riesgo convencionales para los pacientes de riesgo intermedio. Después del ajuste completo de acuerdo con los factores de riesgo estándar, que incluyeron el panel de lípidos, P-LDL pronosticó un aumento del 16% en los eventos de ECV por cada aumento de la desviación estándar de P-LDL (coeficiente de riesgo ajustado según la DS, 1.16, IC 95% 1.02-1.32, p = 0.028). La mayoría de las subfracciones de LDL también mostraron estar asociadas significativamente con los eventos de ECV. En el grupo de tratamiento con rosuvastatina, el nivel de las partículas aterogénicas durante el tratamiento puede contribuir al riesgo residual de ECV y a la mortalidad por todas las causas durante la terapia con estatinas, pero debido al número pequeño de eventos primarios de ECV, es necesaria una evaluación adicional de los resultados mediante otros estudios.

En conclusión, la Movilidad de Iones puede identificar una población que tiene riesgo entre los pacientes de bajo riesgo con un nivel elevado de PCR-us. Se necesitan más investigaciones para determinar todos los aspectos de la relación entre P-LDL y los eventos de ECV.

*El estudio JUPITER es un estudio clínico a gran escala, aleatorizado, controlado con placebo, doble-ciego que reclutó a personas asintomáticas (mujeres \geq 60 años, varones \geq 50 años) sin antecedentes personales de ECV y con C-LDL <130 mg/dL y PCR-us \geq 2.0 mg/L. El estudio se diseñó para medir el efecto de rosuvastatina (Crestor) sobre la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular (publicación original en 2008). Los criterios de exclusión incluyeron triglicéridos \geq 500 mg/dL, uso de terapia hormonal al momento del reclutamiento, y uso de terapia hipolipemiente o agentes inmunosupresores al momento del reclutamiento o en el pasado. Se realizó Movilidad de Iones a las muestras basales y de los 12 meses (n = 11,186).

Opciones de Tratamiento

Las opciones de tratamiento médico, tales como las estatinas, el ácido nicotínico o los fibratos, así como los cambios en el estilo de vida, han tenido un impacto en la corrección de la ALP (lipoproteína aterogénica) ¹⁶, es decir, reducen el número de partículas de LDL, cambian su distribución de LDL aterogénicas pequeñas a partículas LDL más grandes, y cambian las partículas HDL pequeñas a partículas HDL grandes asociadas con mecanismos cardioprotectores (véase la Figura 2). La separación de las subclases con alta resolución que ofrece Cardio IQ Movilidad de Iones permite a los médicos dar seguimiento a los cambios en el perfil de lípidos a medida que el paciente responde al tratamiento. Esto ofrece la oportunidad de evaluar la eficacia del tratamiento y personalizarlo para cada paciente.

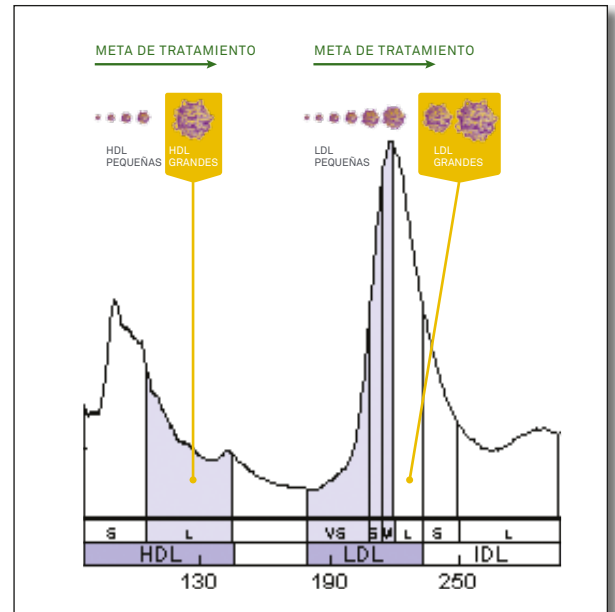


Figura 2. Subclases clave para el tratamiento y la estrategia terapéutica

Reporte de Cardio IQ[®] Movilidad de Iones

Quest Diagnostics ofrece el Reporte de Cardio IQ para proporcionar los datos que más contribuyen a determinar el riesgo cardiovascular de una persona (Véase la Figura 3).

Las cuatro subclases clave del análisis de Cardio IQ Movilidad de Iones que revisten la mayor importancia para el manejo clínico se presentan en la primera página del resumen del reporte de Cardio IQ en la sección de las subfracciones de lipoproteínas.

- Número de partículas de LDL
- LDL pequeñas
- LDL medianas
- HDL grandes

Patient Information		Specimen Information		Client Information			
Age: 63	Fasting: Y	Gender: M	Collected 07/23/2014				
Test Name	Units	Result and Risk Category			Risk Category Ranges		
		Optimal	Moderate	High	Optimal	Moderate	High

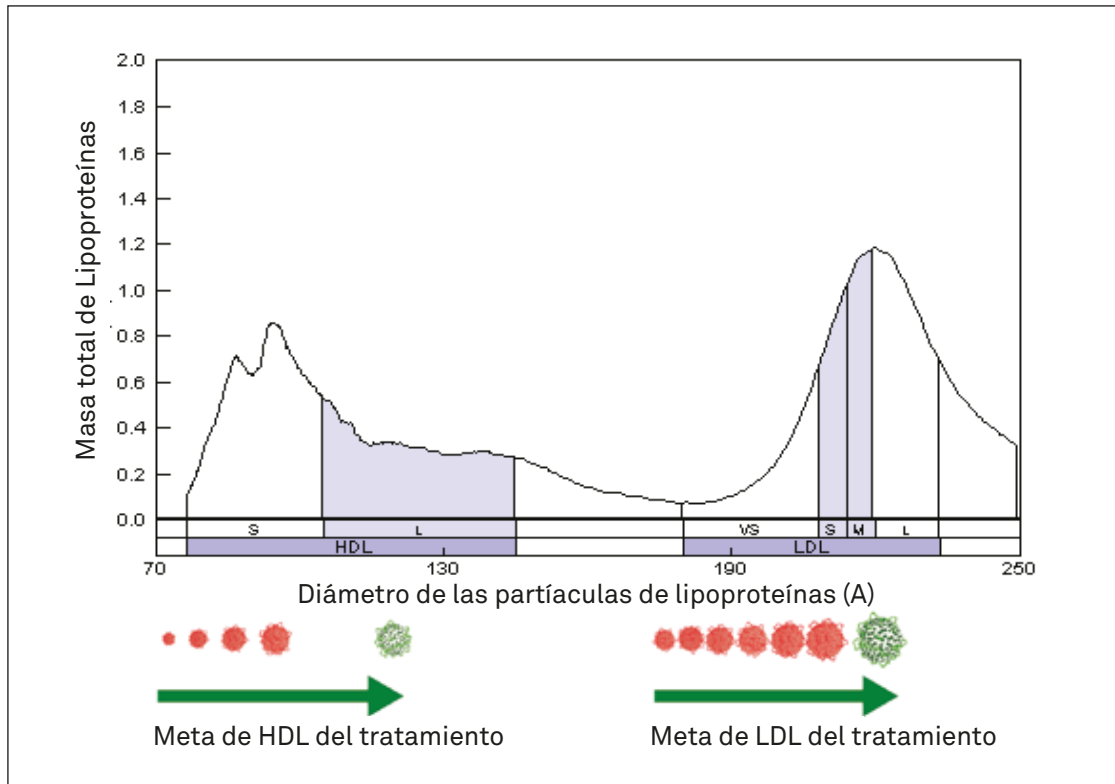
Lipid Panel						Lab: EZ		
CHOLESTEROL, TOTAL	mg/dL	166				<200	200-239	>=240
HDL CHOLESTEROL	mg/dL	61				>=40	N/A	<40
TRIGLYCERIDES	mg/dL	81				<150	150-199	>=200
LDL-CHOLESTEROL	mg/dL	89				<100	100-129	>129
CHOL/HDL C RATIO	calc	2.7				<=3.5	3.6-5.0	>5.0
NON-HDL CHOLESTEROL	mg/dL	105				<130	130-159	>159

Lipoprotein Subfractions						Lab: EZ		
LDL PARTICLE NUMBER	nmol/L		1503			<1260	1260-1538	>1538
LDL SMALL	nmol/L			236		<162	162-217	>217
LDL MEDIUM	nmol/L			273		<201	201-271	>271
HDL LARGE	nmol/L	9454				>9386	6996-9386	<6996

Figura 3. Resumen de los factores clave para el manejo clínico de LDL y HDL. Este ejemplo representa el reporte resultante de una orden de Panel de Lípidos 91716 (X) y Movilidad de Iones 91604 (X).

Reporte de Cardio IQ[®] Movilidad de Iones

El reporte detallado ilustra gráficamente el trazo del perfil de Movilidad de Iones y todo el espectro de las subclases de lípidos HDL y LDL en alta resolución. También reporta el patrón de LDL y el nivel máximo (pico) de LDL para facilitar la interpretación.



Test Name	Units	Result with Risk Category			Result from	Risk Category Ranges		
		Optimal	Moderate	High		Optimal	Moderate	High
Lipoprotein Subfractions								
LDL PATTERN	Pattern	A				A	N/A	B
LDL PEAK SIZE	Angstrom		220.1			>222.5	218.2-222.5	<218.2

Figure 4. Detalle del Reporte de Cardio IQ Movilidad de Iones

Los puntos de corte del tercil alto se basan en la población de un rango de referencia. El riesgo de eventos de ECV se basa en un reanálisis (no publicado) de los datos presentados en Musunuru K et al. ATVB 2009;29:1975-80.

Cardio IQ[®] Movilidad de Iones: Un método más potente para catalogar las subclases de lípidos

Tomando en consideración una evaluación de riesgos más potente basada en el total de partículas de LDL y las subclases de lípidos clave, los profesionales de la salud pueden identificar el riesgo residual que no revelan ni el perfil de lípidos ni el Patrón B del fenotipo de lipoproteínas.

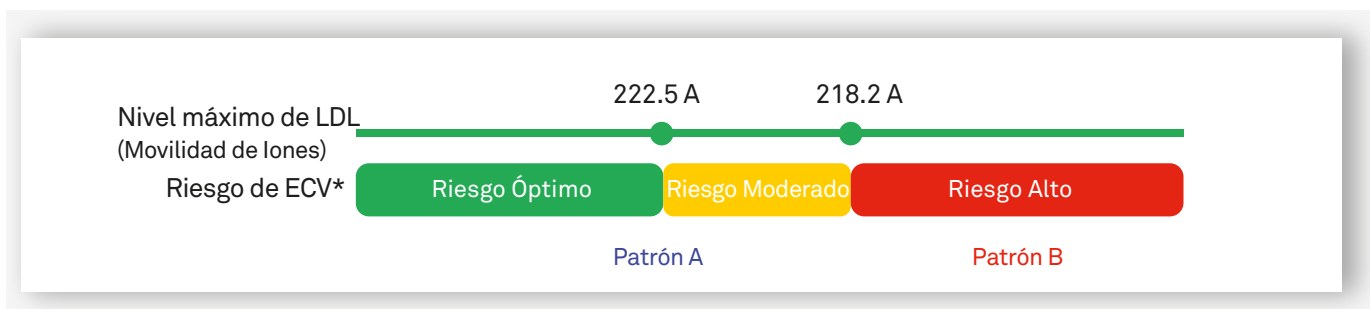


Figura 5. Fenotipo de LDL vs. riesgo de ECV

Prioridades en la interpretación y manejo de los indicadores clínicos clave

1

¿Qué indica el número total de partículas de LDL? ¿Indica un riesgo residual?

- Considera el nivel de riesgo al decidir cuán agresivo debe ser el tratamiento
- Seguimiento de la reducción progresiva del número de partículas para:
 - Medir la respuesta del paciente a la terapia y optimizarla según se requiera, y
 - Monitoree los avances hacia la meta

2

¿Cómo interpretar el valor cuantitativo de la subclase de HDL grandes dentro de la categoría de riesgo correspondiente?

- Considera la estrategia de aumentar las HDL
- Seguimiento del aumento progresivo de la concentración de partículas para:
 - Valorar la respuesta del paciente al tratamiento y optimizarlo según sea necesario, y
 - Valorar la respuesta del paciente hacia la meta

Cardio IQ® Movilidad de Iones: Análisis de las lipoproteínas sin concesiones

Cardio IQ Movilidad de Iones:

- Mide todo el espectro de subfracciones de lipoproteínas y reporta aquellas que proporcionan los indicadores más sólidos del riesgo cardiovascular³
- Mide las partículas de las lipoproteínas en forma directa, precisa y reproducible
- Ofrece información que permite personalizar el tratamiento

La caracterización de las lipoproteínas por Movilidad de Iones proporciona a los médicos información integral para tomar decisiones sobre el tratamiento de sus pacientes.

Contacte a su representante de ventas para obtener más información o visite:
QuestDiagnostics.com.mx

Si en su localidad no cuenta con un Centro de Atención a Pacientes Quest Diagnostics acuda al Hospital o Laboratorio de su preferencia con alianza Quest Diagnostics. Contacte a nuestro equipo de Centro de Soporte Comercial al 4160.7777 opción 2 para obtener información específica sobre las pruebas.

References

1. Gofman JW, Young W, and Tandy R. Ischemic Heart Disease, Atherosclerosis, and Longevity. *Circulation*. 1966;34:679-697.
2. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic Lipoprotein Phenotype. A Proposed Genetic Marker for Coronary Heart Disease Risk. *Circulation* 1990;82:495-506.
3. Musunuru K, Orho-Melander M, Caulfield MP, et al. Ion Mobility Analysis of Lipoprotein Subfractions Identifies Three Independent Axes of Cardiovascular Risk. *ArteriosclerThromb Vasc Biol*. 2009;29:1975-1980.
4. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PWF. 2013 ACC/AHA guidelines on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC*. 2014;63:2889-2934.
5. Melander O, et al. Low-Density Lipoprotein Particle Number Is Associated With Cardiovascular Events Among Those Not Classified Into Statin Benefit Groups. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(23):2571-2573.
6. Mora S, Caulfield MP, Wohlgemuth J, et al. Atherogenic Lipoprotein Subfractions Determined by Ion Mobility and First Cardiovascular Events After Random Allocation to High-Intensity Statin or Placebo. The Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) Trial. *Circulation* 2015;132:2220-2229.
7. Krauss RM. Lipoprotein Subfractions and Cardiovascular Disease Risk. *Curr Opin Lipidol* 2010;21:305-311.
8. Caulfield MP, Li S, Lee G, et al. Direct Determination of Lipoprotein Particle sizes and concentrations by Ion mobility analysis. *Clin Chem*. 2008;54:1307-1316.
9. Musunuru K, Strong A, Frank-Kamenetsky M, et al. From noncoding variant to phenotype via SORT1 at the 1p13 cholesterol locus. *Nature*. 2010;466:714-719.
10. Superko HR, Momary KM, Pendyala LK, Williams PT, Frohwein S, Garrett BC, Skrifvars C, Gadesam R, King III SB, Rolander S, Meyers W, Dusik D, Polite S. Firefighters, Heart Disease, and Aspects of Insulin Resistance. The FEMA Firefighter Heart Disease Prevention Study. *J Occupational Environmental Medicine*. 2011;53:758-764.
11. Noori N, Caulfield MP, Salameh WA, Reitz RE, Nicholas SB, Molnar MZ, Nissenson AR, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Novel lipoprotein subfraction and size measurements in prediction of mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2861-2870.
12. Sonestedt E, Wirfält E, Wallström P, Gullberg B, Drake I, Hlebowicz J, Nordin Fredrikson G, Hedblad B, Nilsson J, Krauss RM, Orho-Melander M. High disaccharide intake associates with atherogenic lipoprotein profile. *Br J Nutr*. 2012;107:1062-1069.
13. Krauss RM, Wojnooski K, Orr J, Geaney JC, Pinto CA, Liu Y, Wagner JA, Luk JM, Johnson-Levonos AO, Anderson MS, Dansky HM. Changes in lipoprotein subfraction concentration and composition in healthy individuals treated with the CETP inhibitor anacetrapib. *Lipid Res* 2012;53:540-547.
14. Choi YJ, Roberts BK, Wang X, Geaney JC, Naim S, Wojnooski K, Karpf DB, Krauss RM. Effects of the PPAR-g agonist MBX-8025 on atherogenic dyslipidemia. *Atherosclerosis* 2012;220:470-476.
15. Benson M, Hossain J, Caulfield MP, Damaso L, Gidding S, Mauras N. Lipoprotein subfractions by ion mobility in lean and obese children. *J. Pediatr*. 2012;161:997-1003.
16. Superko H. R. Advanced Lipoprotein Testing and Subfractionation Are Clinically Useful. *Circulation* 2009;119:2383-2395.

Literatura exclusiva para médicos. *Esta información no pretende proporcionar ningún consejo médico.

QuestDiagnostics.com

Quest, Quest Diagnostics, cualquiera de sus logotipos y todas las marcas registradas o no registradas asociadas con son propiedad de Quest Diagnostics. Todas las marcas de terceros - ® y ™ - son propiedad de sus respectivos propietarios. ©2014 Quest Diagnostics Incorporated. Todos los derechos reservados. MD47 2/2014