

Integración de la lipoproteína(a) en la estratificación del riesgo cardiovascular en población laboral mediante SCORE2: detección de riesgo oculto y utilidad preventiva

Ángel Vidal Beltrán García⁽¹⁾, Raffaella Fabiano⁽²⁾, Marta Muñoz Puro⁽³⁾, Isabel Pellín Morilla⁽⁴⁾, Pablo Ávila Jiménez⁽⁵⁾, María Sánchez Rubio⁽⁶⁾

¹Unidad de Vigilancia de la Salud, Servicio de Prevención de Riesgos Laborales. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, España. ORCID: 0009-0008-9967-801X

²Unidad de Vigilancia de la Salud, Servicio de Prevención de Riesgos Laborales. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, España. ORCID: 0009-0006-2905-6499

³Unidad de Vigilancia de la Salud, Servicio de Prevención de Riesgos Laborales. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, España. ORCID: 0009-0003-6855-6195

⁴Unidad de Vigilancia de la Salud, Servicio de Prevención de Riesgos Laborales. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, España. ORCID: 0009-0001-2437-5750

⁵Unidad de Vigilancia de la Salud, Servicio de Prevención de Riesgos Laborales. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, España. ORCID: 0009-0009-7798-4961

⁶Unidad de Vigilancia de la Salud, Servicio de Prevención de Riesgos Laborales. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, España. ORCID: 0009-0004-5595-4060

Primer premio para proyecto de investigación del Congreso Español de Medicina y Enfermería del Trabajo celebrado en Burgos en marzo de 2026

Correspondencia:

Ángel Vidal Beltrán García

Dirección postal: Unidad de Vigilancia de la Salud

Servicio de Prevención de Riesgos Laborales,

Hospital Universitario Virgen del Rocío,

Avda. Manuel Siurot s/n, 41013 Sevilla.

Correo electrónico: angelv.beltran.sppa@juntadeandalucia.es

La cita de este artículo es: Ángel Vidal Beltrán García et al. Integración de la lipoproteína(a) en la estratificación del riesgo cardiovascular en población laboral mediante SCORE2: detección de riesgo oculto y utilidad preventiva. Rev Asoc Esp Espec Med Trab 2026; 35(3):265-275

RESUMEN.

Objetivos: evaluar la viabilidad y el rendimiento de la determinación de lipoproteína(a) [Lp(a)] como herramienta para identificar riesgo cardiovascular no detectado por el perfil lipídico convencional en población laboral activa, en el marco de la vigilancia de la salud. Se presenta el protocolo del estudio, cuya ejecución está pendiente de la aprobación del comité de ética de investigación correspondiente.

Material y métodos: estudio observacional transversal, descriptivo-analítico, en trabajadores del Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla). Se incluirán trabajadores en activo mayores de edad sin antecedentes de enfermedad cardiovascular establecida. El análisis de reclasificación se restringirá a los participantes de 40 a 69 años, rango de aplicabilidad de SCORE2; los menores de 40 años se incorporarán al estudio y se describirán como subgrupo independiente. La Lp(a) se determinará mediante inmunoturbidimetría, con resultado expresado en mg/dL y umbral de elevación en ≥ 50 mg/dL. El riesgo cardiovascular a 10 años se estimará mediante SCORE2 con los coeficientes correspondientes a la región europea de bajo riesgo, en la que se clasifica España. La reclasificación se analizará aplicando el factor corrector semicuantitativo propuesto por el consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis y describiendo la proporción de participantes que cambian de categoría de riesgo.

Resultados: se describirán la prevalencia de Lp(a) elevada, su asociación con los factores de riesgo cardiovascular clásicos y la proporción de trabajadores que modifican su categoría de riesgo SCORE2 al incorporar el factor corrector. No se anticipa la magnitud de este efecto, que constituye precisamente el objeto de estudio.

Conclusiones: el estudio permitirá valorar en qué medida la incorporación de la Lp(a) al examen de salud laboral aporta información no disponible mediante el perfil lipídico convencional, y con qué rendimiento. La ausencia de un método formalmente validado para integrar numéricamente la Lp(a) en SCORE2, junto con la imprecisión de la conversión entre unidades de masa y moles, constituyen las principales limitaciones. En ningún caso el resultado de la Lp(a) intervendrá en el juicio de aptitud laboral.

Palabras clave: lipoproteína(a); riesgo cardiovascular; vigilancia de la salud; medicina del trabajo; SCORE2; cribado.

INTEGRATION OF LIPOPROTEIN(A) INTO CARDIOVASCULAR RISK STRATIFICATION IN THE WORKING POPULATION USING SCORE2: DETECTION OF HIDDEN RISK AND PREVENTIVE UTILITY**ABSTRACT**

Objectives: to assess the feasibility and yield of lipoprotein(a) [Lp(a)] measurement as a tool to identify cardiovascular risk not detected by conventional lipid profiling in the active working population, within occupational health surveillance. The study protocol is presented; its execution is pending approval by the relevant research ethics committee.

Material and Methods: cross-sectional, descriptive-analytical observational study in workers at Hospital Universitario Virgen del Rocío (Seville, Spain). Adult active workers without established cardiovascular disease will be included. The reclassification analysis will be restricted to participants aged 40 to 69 years, the applicability range of SCORE2; workers under 40 will be enrolled and described as a separate subgroup. Lp(a) will be measured by immunoturbidimetry, reported in mg/dL, with an elevation threshold of ≥ 50 mg/dL. Ten-year cardiovascular risk will be estimated using SCORE2 with coefficients for the low-risk European region, to which Spain belongs. Reclassification will be analysed by applying the semiquantitative correction factor proposed by the Spanish Society of Arteriosclerosis consensus and describing the proportion of participants who change risk category.

Results: the prevalence of elevated Lp(a), its association with classical cardiovascular risk factors, and the proportion of workers changing SCORE2 risk category after applying the correction factor will be described. The magnitude of this effect is not anticipated, as it is precisely the object of study.

Conclusions: the study will assess to what extent, and with what yield, incorporating Lp(a) into the occupational health examination provides information unavailable from conventional lipid profiling. The absence of a formally validated method for numerically integrating Lp(a) into SCORE2, together with the imprecision of mass-to-molar unit conversion, are the main limitations. Lp(a) results will under no circumstances inform fitness-for-work decisions.

Keywords: lipoprotein(a); cardiovascular risk; health surveillance; occupational medicine; SCORE2; screening.

Fecha de recepción: 28 de abril de 2026

Fecha de aceptación: 2 de septiembre de 2026

Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) continúa siendo una de las principales causas de mortalidad prematura en la población en edad laboral en los países de la Unión Europea⁽¹⁾. Su expresión en el ámbito laboral es directa: de los 607 accidentes de trabajo mortales registrados en España en 2016, el 37,9% se debieron a cardiopatía isquémica e ictus⁽³⁾. Las ECV constituyen, de hecho, la segunda causa de mortalidad laboral⁽²⁾, y la Agencia Europea para la Seguridad y la Salud en el Trabajo ha señalado que el conocimiento incompleto de la relación entre las ECV y los riesgos derivados del trabajo dificulta la adopción de medidas preventivas apropiadas. La identificación precoz de trabajadores con riesgo cardiovascular elevado constituye, por tanto, uno de los objetivos del médico del trabajo en el desarrollo de la vigilancia de la salud prevista en el artículo 22 de la Ley 31/1995 de Prevención de Riesgos Laborales y desarrollada por el Reglamento de los Servicios de Prevención^(4,21).

Este interés no es meramente epidemiológico. Diversas condiciones de trabajo —la turnicidad y el trabajo nocturno, la carga física intensa, la exposición a estrés térmico o determinados factores psicosociales— interaccionan con el riesgo cardiovascular basal del trabajador, y la Nota Técnica de Prevención 1191 del INSST recoge las recomendaciones para la gestión de la salud cardiovascular en el ámbito laboral⁽⁵⁾. En trabajadores expuestos a estas condiciones, la valoración del riesgo cardiovascular mediante escalas validadas se ha propuesto como criterio para una eventual calificación como especialmente sensibles en los términos del artículo 25 de la citada ley: en una administración pública española, el 30,1% de la plantilla estaba expuesta a dichas condiciones y el 13,2% de los expuestos fue calificado como especialmente sensible al riesgo cardiovascular^(3,4). El servicio de prevención se encuentra además en una posición singular para esta tarea: mantiene contacto periódico y sistemático con una población adulta

que, en muchos casos, no acude regularmente a otros dispositivos asistenciales.

La estratificación del riesgo cardiovascular en prevención primaria se sustenta actualmente en modelos multivariantes como el SCORE2, validado para la población europea y adoptado por las guías de prevención cardiovascular de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) de 2021^(8,9). Su aplicación en población trabajadora española ya ha sido documentada: un estudio retrospectivo sobre reconocimientos médicos laborales de 5.801 trabajadores del Servicio Navarro de Salud estimó mediante SCORE2 una probabilidad de evento vascular a 10 años del 1,3%, identificando la edad y el índice de masa corporal como las variables de mayor efecto explicativo⁽²⁾. La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en trabajadores hospitalarios españoles resulta comparable a la de la población general adulta⁽⁶⁾, y se han descrito perfiles de riesgo desfavorables ya en trabajadores jóvenes de cohortes nacionales⁽⁷⁾. Sin embargo, estos modelos emplean el colesterol LDL (c-LDL) como marcador lipídico principal, lo que puede subestimar el riesgo real en trabajadores con c-LDL aparentemente controlado pero con otros determinantes lipídicos no contemplados en el cribado habitual.

La lipoproteína(a) [Lp(a)] es una partícula lipoproteica estructuralmente similar a las LDL, con una apolipoproteína(a) unida covalentemente. Su concentración plasmática está determinada en torno al 80-90% por la herencia codominante en el gen LPA, principalmente por el número de repeticiones del dominio KIV-2, y es prácticamente independiente de la dieta, el ejercicio físico o el tratamiento con estatinas^(16,13). Esta estabilidad confiere a la Lp(a) una ventaja operativa singular en el contexto de la vigilancia de la salud: una única determinación a lo largo de la vida adulta se considera suficiente para caracterizar el perfil de riesgo del individuo, sin necesidad de repetición periódica^(12,13).

Estudios de cohortes de gran escala han establecido que la Lp(a) elevada constituye un factor de riesgo cardiovascular independiente

y causalmente relacionado con la cardiopatía isquémica, la estenosis valvular aórtica calcificada y el ictus isquémico^(12,17). El consenso de la European Atherosclerosis Society de 2022 estableció un enfoque pragmático de puntos de corte, con valores inferiores a 30 mg/dL para descartar un incremento significativo del riesgo y superiores a 50 mg/dL para confirmarlo, reconociendo al mismo tiempo que la relación entre concentración y riesgo es continua⁽¹²⁾. Se estima que entre el 20 y el 25% de la población general presenta niveles superiores a 50 mg/dL⁽¹³⁾.

La incorporación de la Lp(a) a la evaluación del riesgo cardiovascular ha ganado respaldo normativo reciente. La actualización focalizada de 2025 de las guías ESC/EAS de dislipemias de 2019⁽¹⁰⁾ adopta SCORE2 y SCORE2-OP para la estimación del riesgo en personas aparentemente sanas y refuerza el papel de la Lp(a) como factor potenciador del riesgo en población adulta, recomendando además la reclasificación en individuos próximos a los umbrales de decisión⁽¹¹⁾. En la misma dirección, la guía estadounidense de dislipemias de 2026 recomienda por primera vez la determinación de Lp(a) al menos una vez en la vida en todos los adultos como parte de la evaluación del riesgo cardiovascular⁽¹⁵⁾. A pesar de esta convergencia internacional, su implementación en los exámenes de salud laborales sigue siendo prácticamente inexistente en España.

Esta situación plantea una pregunta que no es de eficacia sino de rendimiento: si la determinación de Lp(a) se incorporase al examen de salud laboral, ¿cuántos trabajadores resultarían efectivamente reclasificados y qué consecuencias preventivas concretas se derivarían de ello? La cuestión se corresponde con varios de los criterios clásicos de Wilson y Jungner para la evaluación de programas de cribado —relevancia del problema de salud, disponibilidad de una prueba aceptable, existencia de una actuación consecuente— y su respuesta no puede presuponerse a partir de la evidencia etiológica^(19,20).

El presente documento describe el protocolo de un estudio observacional transversal orientado a responderla en una cohorte de trabajadores hospitalarios. Los objetivos son:

Objetivo principal: estimar la prevalencia de Lp(a) elevada (≥ 50 mg/dL) en población laboral activa y cuantificar, entre los participantes de 40 a 69 años, la proporción que modifica su categoría de riesgo SCORE2 al aplicar el factor corrector semicuantitativo por Lp(a).

Objetivos secundarios:

- Analizar la asociación entre Lp(a) elevada y los factores de riesgo cardiovascular clásicos (hipertensión arterial, c-LDL, tabaquismo, índice de masa corporal).
- Describir la proporción de participantes con c-LDL controlado y Lp(a) elevada, como estimación del riesgo residual no detectado por el perfil lipídico convencional.
- Describir el perfil de los trabajadores reclasificados en términos de puesto y de exposición a condiciones de trabajo con interacción cardiovascular conocida.
- Describir la prevalencia y la distribución de Lp(a) en el subgrupo de trabajadores menores de 40 años, en quienes SCORE2 no es aplicable pero cuya identificación precoz presenta un interés preventivo específico por la mayor duración de la exposición acumulada.
- Valorar la viabilidad operativa de la determinación sistemática de Lp(a) en el circuito del examen de salud periódico: aceptabilidad, integración analítica y circuito de derivación resultante.

Hipótesis

La incorporación de la Lp(a) a la estratificación mediante SCORE2 identifica un subgrupo de trabajadores cuyo riesgo cardiovascular resulta infraestimado por el perfil lipídico convencional. La magnitud de este subgrupo, y por tanto el rendimiento de la determinación como herramienta de cribado en el ámbito laboral, es desconocida y constituye el objeto del estudio.

Material y Métodos

1. Diseño del estudio

Estudio observacional transversal de tipo descriptivo-analítico. El diseño transversal se considera adecuado dado que los objetivos son estimar la prevalencia de Lp(a) elevada y cuantificar la reclasificación de riesgo en un momento determinado, sin formular hipótesis sobre causalidad temporal ni evaluar la incidencia de eventos.

2. Ámbito y población de estudio

El estudio se llevará a cabo en el Servicio de Prevención de Riesgos Laborales del Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla), en el marco de los reconocimientos médicos periódicos. La población diana está constituida por trabajadores en activo en el momento del reconocimiento.

Criterios de inclusión:

- Trabajadores en activo mayores de 18 años.
- Asistencia al examen de salud periódico durante el periodo de estudio.
- Consentimiento informado firmado.

Criterios de exclusión:

- Antecedentes de enfermedad cardiovascular establecida (cardiopatía isquémica, ictus, enfermedad arterial periférica).
- Enfermedad inflamatoria aguda en el momento de la toma de muestra.
- Embarazo en el momento de la determinación, por duplicar transitoriamente la concentración de Lp(a).
- Insuficiencia renal avanzada o síndrome nefrótico.
- Datos clínicos incompletos para el cálculo de SCORE2.

Los trabajadores menores de 40 años serán incluidos en el estudio, pero quedarán fuera del análisis de reclasificación, dado que el algoritmo SCORE2 no es aplicable por debajo de esa edad. Su registro de SCORE2 se consignará como

«no valorable» y constituirán un subgrupo de descripción independiente, en el que se estimará la prevalencia de Lp(a) elevada y se caracterizará el perfil de riesgo mediante los factores clásicos. Su inclusión responde a una razón preventiva concreta: dado que la concentración de Lp(a) es estable a lo largo de la vida adulta, su determinación en trabajadores jóvenes identifica de forma permanente un riesgo genético cuya ventana de intervención sobre los factores modificables es máxima. Los criterios de exclusión relativos al embarazo, la insuficiencia renal y los procesos inflamatorios agudos responden a las situaciones en las que el consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis desaconseja la determinación o recomienda su repetición diferida⁽¹³⁾.

3. Variables del estudio

- Variable de resultado principal: cambio de categoría de riesgo SCORE2 tras la aplicación del factor corrector por Lp(a) (variable dicotómica: reclasificación a categoría superior sí/no), evaluada en los participantes de 40 a 69 años.
- Variables de exposición: concentración plasmática de Lp(a) en mg/dL (continua); Lp(a) ≥ 50 mg/dL (dicotómica).
- Covariables: edad (años), sexo, presión arterial sistólica (mmHg), colesterol total (mg/dL), c-LDL (mg/dL), c-HDL (mg/dL), colesterol no-HDL (mg/dL), triglicéridos (mg/dL), tabaquismo (fumador/exfumador/no fumador), tratamiento hipolipemiante (sí/no), categoría profesional.

4. Determinación de Lp(a) y estimación del riesgo

La concentración de Lp(a) se determinará mediante inmunturbidimetría, método mayoritariamente disponible en los laboratorios clínicos españoles, con resultado expresado en mg/dL conforme al calibrador del laboratorio de referencia del centro^(13,14). Se considerará elevada una concentración ≥ 50 mg/dL, umbral de confirmación de riesgo incrementado sobre el que existe consenso internacional^(12,13). Se realizará una

única determinación por participante, decisión sustentada en la elevada heredabilidad de la Lp(a) y su estabilidad intraindividual a lo largo de la vida adulta^(16,13).

El riesgo cardiovascular a 10 años se estimará mediante el algoritmo SCORE2 con los coeficientes correspondientes a la región europea de bajo riesgo, categoría en la que se clasifica España⁽⁸⁾. Las categorías de riesgo se establecerán conforme a los umbrales de las guías ESC para el grupo de edad correspondiente^(9,11).

La incorporación de la Lp(a) al riesgo estimado se realizará mediante el factor corrector semicuantitativo propuesto por el consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis, que multiplica el riesgo SCORE2 estimado por un coeficiente dependiente de la concentración de Lp(a) (Tabla 1)⁽¹³⁾. Dicho coeficiente procede de los cambios de riesgo cardiovascular estimados en la cohorte caucásica del UK Biobank y es, por definición de sus propios autores, una aproximación semicuantitativa. Se emplea el modelo simplificado de cuatro bandas recogido en el cuerpo del consenso, y no la versión ampliada de su material suplementario, por considerarse que un escalonado más fino atribuiría a la estimación una precisión superior a la que permite la incertidumbre de la conversión de unidades descrita a continuación. Se establecen dos precisiones operativas: los valores iguales o superiores a 50 mg/dL, situados en el límite entre las dos primeras bandas, aplican el coeficiente $\times 1,5$; y la banda superior, formulada en el consenso como un coeficiente abierto « >3 », se fija en $\times 3$.

Debe hacerse explícita una limitación metodológica de este procedimiento. Los coeficientes correctores están formulados en unidades molares (nmol/L), mientras que la determinación disponible en nuestro centro se expresa en unidades de masa (mg/dL). El consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis advierte de que la conversión entre ambas unidades no es unívoca, dado que las isoformas de apo(a) tienen peso molecular variable, y de que los factores de conversión

empleados en la literatura oscilan entre 1:2,0 y 1:2,5, por lo que su uso solo permite una aproximación orientativa⁽¹³⁾. En el presente estudio se adoptará el factor 1:2 empleado en la propia tabla de referencia del consenso, y la equivalencia se declarará como aproximada y no como conversión metrológicamente exacta. Se reconoce asimismo que no existe, a la fecha, ninguna metodología formalmente validada para la integración numérica de la Lp(a) en el algoritmo SCORE2; el procedimiento descrito constituye una aproximación basada en la mejor evidencia disponible, cuyas implicaciones se detallan en el apartado de limitaciones.

5. Tamaño muestral

El tamaño muestral mínimo requerido para estimar una prevalencia esperada de Lp(a) ≥ 50 mg/dL del 20%, con una precisión absoluta de ± 4 puntos porcentuales y un nivel de confianza del 95%, es de 384 participantes. El Servicio de Prevención de Riesgos Laborales realiza entre 30 y 40 reconocimientos mensuales en trabajadores elegibles, lo que representa una capacidad de inclusión estimada de 390 a 520 participantes en 13 meses. (Tabla 2)

Se establece un objetivo de reclutamiento de 500 participantes, que sitúa la precisión de la estimación de prevalencia en aproximadamente $\pm 3,5$ puntos porcentuales y permite los análisis descriptivos por subgrupos previstos. Dado que una fracción de los participantes será menor de 40 años y quedará fuera del análisis de reclasificación, se prevé que la submuestra evaluable mediante SCORE2 sea inferior al total reclutado, circunstancia que se tendrá en cuenta en la interpretación de la precisión de dicho análisis. No se plantean contrastes de hipótesis que requieran cálculo de potencia, dado el carácter descriptivo de los objetivos.

6. Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se describirán mediante media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico según su distribución,

TABLA 1. MODELO SIMPLIFICADO DE CORRECCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR ESTIMADO SEGÚN LA CONCENTRACIÓN DE Lp(A).

Lp(a) (mg/dL)	Lp(a) (nmol/L)*	Exceso de riesgo atribuible a Lp(a)	Factor corrector del riesgo CV estimado (SCORE2)
<50	<100	Ninguno o leve	No se corrige (×1)
50-100	100-200	Moderado	×1,5
>100-200	>200-400	Alto	×2
>200	>400	Muy alto	×3

Lp(a): lipoproteína(a); CV: cardiovascular. Adaptada de Delgado-Lista et al., Consenso sobre lipoproteína (a) de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (Clin Investig Arterioscler. 2024;36(4):243-66), tabla 3. El riesgo cardiovascular corregido se obtiene multiplicando la estimación de SCORE2 por el coeficiente correspondiente. A efectos operativos del presente estudio se establece que un valor de Lp(a) igual o superior a 50 mg/dL, situado en el límite entre las dos primeras bandas del modelo original, aplica el coeficiente ×1,5; y que la banda superior, formulada en el consenso como «>3», se fija en ×3. * La equivalencia entre unidades de masa y moles es orientativa: no existe una conversión unívoca, ya que las isoformas de apo(a) presentan peso molecular variable. Se emplea el factor 1:2 utilizado en la tabla de referencia del consenso, dentro del rango de 1:2,0 a 1:2,5 admitido en la literatura.

TABLA 2. CRONOGRAMA PREVISTO DEL ESTUDIO.

Fase	Inicio	Fin	Duración aproximada
Elaboración del protocolo	Jul 2025	Jun 2026	12 meses
Evaluación por el CEI (SICEIA)	Jul 2026	Sep 2026	3 meses
Reclutamiento y recogida de datos	Oct 2026	Oct 2027	13 meses
Análisis intermedio y ajustes	Abr 2027	May 2027	2 meses
Análisis final	Nov 2027	Dic 2027	2 meses
Redacción del manuscrito	Dic 2027	Ene 2028	2 meses

CEI: Comité de Ética de la Investigación; SICEIA: Sistema de Información de los Comités de Ética de la Investigación de Andalucía. El inicio del reclutamiento queda condicionado a la obtención del dictamen favorable del comité de ética.

que se evaluará mediante inspección gráfica y pruebas de normalidad. Dada la distribución asimétrica característica de la Lp(a), se anticipa el uso de estadísticos robustos para esta variable. Las variables cualitativas se expresarán como frecuencias absolutas y porcentajes. Las estimaciones de prevalencia se acompañarán de su intervalo de confianza del 95%.

La reclasificación se describirá mediante:

- La distribución de participantes por categoría de riesgo SCORE2 antes y después de aplicar el factor corrector por Lp(a), presentada en forma de tabla de reclasificación cruzada.

- La proporción de participantes que cambian a una categoría de riesgo superior, con su intervalo de confianza del 95%.
- La descripción del subgrupo reclasificado en términos de edad, sexo, factores de riesgo clásicos, concentración de Lp(a) y exposición laboral.

El subgrupo de trabajadores menores de 40 años se analizará por separado, mediante estadística descriptiva de la concentración de Lp(a) y de los factores de riesgo clásicos, sin cálculo de SCORE2 ni de reclasificación.

Se hace constar de forma expresa que no se emplearán el índice de reclasificación neta (NRI) ni el índice de discriminación integrada (IDI). Ambos estadísticos evalúan la mejora en la capacidad predictiva de un modelo frente a eventos observados y requieren, por tanto, seguimiento longitudinal y desenlaces incidentes, condiciones que un diseño transversal sin registro de eventos no reúne. Su aplicación en este contexto carecería de sustento metodológico. El análisis de reclasificación aquí planteado es descriptivo y no constituye una evaluación de mejora predictiva.

La asociación entre Lp(a) elevada y los factores de riesgo clásicos se explorará mediante las pruebas bivariantes apropiadas al tipo de variable. Se realizará un análisis descriptivo por sexo, grupo de edad (40-49, 50-59, 60-69 años) y categoría profesional. El nivel de significación se fijará en $p < 0,05$, con la precaución de que los contrastes bivariantes tienen carácter exploratorio y no se aplicará corrección por comparaciones múltiples, por lo que sus resultados se interpretarán como generadores de hipótesis. El análisis se realizará con el software R (versión $\geq 4.3.0$).

Consideraciones éticas

El estudio ha sido diseñado conforme a los principios de la Declaración de Helsinki y a la legislación española y europea aplicable en materia de protección de datos. El protocolo ha sido sometido a evaluación por el Comité de Ética de la Investigación competente a través de la plataforma SICEIA (Sistema de Información de los Comités de Ética de la Investigación de Andalucía), y su ejecución no se iniciará hasta obtener el dictamen favorable correspondiente. Todos los participantes firmarán un consentimiento informado específico previo a su inclusión.

Los datos serán seudonimizados antes de su análisis y tratados de forma dissociada del expediente de vigilancia de la salud. Se hace constar de forma expresa que el resultado de la determinación de Lp(a) no intervendrá en ningún caso en la emisión del juicio de aptitud laboral,

cuyo fundamento seguirá siendo exclusivamente la valoración de la capacidad del trabajador en relación con los riesgos de su puesto. No existe conflicto de intereses ni financiación externa en el desarrollo del presente protocolo.

Limitaciones anticipadas

La transparencia metodológica exige identificar prospectivamente las limitaciones inherentes al diseño, con el fin de contextualizar correctamente la interpretación de los resultados futuros:

- Ausencia de un método validado de integración: no existe a la fecha ninguna metodología formalmente validada para incorporar numéricamente la Lp(a) al algoritmo SCORE2. El factor corrector empleado es una aproximación semicuantitativa derivada de una cohorte poblacional británica, no validada en población española ni en población laboral. Esta es la limitación principal del estudio y condiciona la interpretación de todos sus resultados de reclasificación.
- Imprecisión de la conversión de unidades: la aplicación de coeficientes formulados en nmol/L a determinaciones expresadas en mg/dL introduce un margen de error no cuantificable, mayor en los valores extremos de la distribución. El uso de un factor de conversión alternativo dentro del rango admitido por la literatura desplazaría a una parte de los participantes entre bandas de corrección contiguas.
- Limitaciones del método analítico: los ensayos inmunturbidimétricos dependen del número de repeticiones de KIV-2, infraestimando la concentración en portadores de isoformas pequeñas —precisamente los asociados a niveles más elevados— y sobreestimándola en el caso contrario.
- Reclasificación como variable subrogada: el estudio emplea el cambio de categoría de

riesgo estimado como variable de resultado, no eventos cardiovasculares incidentes. Ello impide cualquier inferencia causal y la extrapolación directa a reducción de morbimortalidad.

- Efecto del trabajador sano: la población laboral activa presenta sistemáticamente un mejor perfil de salud que la población general de la misma edad, por selección tanto en el acceso al empleo como en la permanencia en él. Cabe esperar, por tanto, que las estimaciones de prevalencia de Lp(a) elevada y de riesgo cardiovascular obtenidas subestimen las correspondientes a la población general.
- Exclusión de trabajadores con enfermedad cardiovascular establecida: necesaria por la inaplicabilidad de SCORE2 fuera de la prevención primaria, esta exclusión retira del análisis precisamente al subgrupo con mayor probabilidad de presentar concentraciones elevadas de Lp(a), lo que refuerza la dirección del sesgo anterior.
- Estratificación no cuantificada en menores de 40 años: SCORE2 no es aplicable por debajo de los 40 años. Existen herramientas calibradas para población laboral española en ese rango, como IBERLIFERISK, empleadas con este fin en estudios previos sobre trabajadores sanitarios; su incorporación queda no obstante fuera del alcance del presente protocolo, que aborda este subgrupo de forma exclusivamente descriptiva. En consecuencia, la interpretación preventiva de un valor elevado de Lp(a) en menores de 40 años se limita aquí a la caracterización del perfil de riesgo clásico y al refuerzo del control de los factores modificables, sin cuantificación de la reclasificación.
- Diseño monocéntrico: la realización en un único centro hospitalario condiciona la generalización, particularmente por la composición predominantemente sanitaria de

la plantilla, cuya distribución de exposiciones laborales no es representativa del conjunto de la población trabajadora.

- Tratamiento hipolipemiente como factor de confusión: los trabajadores en tratamiento con estatinas presentarán valores de c-LDL que no reflejan su riesgo basal. La ausencia de datos sobre c-LDL pretratamiento dificulta la estratificación en este subgrupo.
- Sesgo de participación: la participación voluntaria puede favorecer la inclusión preferente de trabajadores con mayor conciencia o preocupación por su salud cardiovascular.

Relevancia e implicaciones

La medicina del trabajo ocupa una posición singular para la prevención cardiovascular primaria, dado el contacto periódico y sistemático con población adulta activa que en muchos casos no acude regularmente a otros dispositivos asistenciales. La determinación de Lp(a) presenta además dos características que la hacen operativamente compatible con el examen de salud: se realiza sobre la misma extracción que el perfil lipídico convencional y, por su estabilidad a lo largo de la vida, requiere una sola determinación.

Ahora bien, la viabilidad operativa no equivale a utilidad preventiva. Que una prueba pueda incorporarse no significa que deba hacerse, y la respuesta depende de cuántos trabajadores resulten efectivamente reclasificados y de qué actuación concreta se derive de ello. Un rendimiento bajo constituiría un resultado igualmente informativo, y su publicación sería igualmente pertinente: contribuiría a evitar la incorporación de determinaciones cuyo impacto sobre la decisión preventiva resulta marginal.

Resulta necesario delimitar con precisión las consecuencias previstas de un hallazgo de Lp(a) elevada en este contexto. En el modelo propuesto, dicho hallazgo puede motivar el refuerzo del

control de los factores de riesgo modificables, la derivación estructurada al médico de atención primaria para su valoración y seguimiento, y una eventual intensificación de la periodicidad de la vigilancia de la salud. En ningún caso constituye por sí mismo fundamento para la calificación del trabajador como especialmente sensible, ni interviene en la emisión del juicio de aptitud, ni justifica restricción alguna del acceso o la permanencia en el puesto. Esta delimitación no es accesoria: la incorporación de marcadores de determinación genética a la vigilancia de la salud exige garantías explícitas frente a un uso que derivase en el etiquetado o la exclusión de trabajadores.

En el horizonte de los próximos años, la disponibilidad de terapias específicas dirigidas a la reducción de la Lp(a), actualmente en fases avanzadas de desarrollo clínico, podría modificar sustancialmente el balance entre el coste de la determinación y el beneficio derivado de identificar a los individuos afectados⁽¹⁸⁾. Ello refuerza el interés de disponer de estimaciones fiables de prevalencia y rendimiento en población laboral antes de que dicha disponibilidad se materialice.

Finalmente, el protocolo es replicable en otros servicios de prevención, lo que abre la posibilidad de estudios multicéntricos con mayor representatividad de la diversidad de sectores y exposiciones laborales.

Bibliografía

1. Townsend N, Kazakiewicz D, Lucy Wright F, Timmis A, Huculeci R, Torbica A, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19:133-43.
2. Nobrega-de-Franca J, García López V, Álvarez Erviti S, Asenjo-Redín B. Predicción del riesgo cardiovascular a 10 años en los trabajadores del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. Período 2019-2023. *Aten Primaria*. 2025;57:103260.
3. Álvarez-Fernández C, Vaquero-Abellán M, Romero-Saldaña M, Álvarez-López C. Trabajadores especialmente sensibles al riesgo cardiovascular. *Rev Esp Salud Pública*. 2019;93:e201909083.
4. Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales. BOE núm. 269, de 10 de noviembre de 1995.
5. Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo. NTP 1191: Salud cardiovascular: recomendaciones para su gestión en el ámbito laboral. Madrid: INSST; 2024.
6. Collado LÁ, Iniasta JF. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en trabajadores de un hospital terciario de Madrid. *Rev Asoc Esp Espec Med Trab*. 2020;29:274-88.
7. Castillo-García A, Valenzuela PL, Saco-Ledo G, Carrera-Bastos P, Ruilope LM, Santos-Lozano A, et al. Estilo de vida y riesgo cardiovascular de jóvenes trabajadores: hallazgos en una cohorte de toda España. *Rev Esp Cardiol*. 2024;77:821-31.
8. SCORE2 Working Group and ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021;42:2439-54.
9. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227-337.
10. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2020;41:111-88.
11. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2025;46(42):4359. doi:10.1093/eurheartj/ehaf190
12. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022;43(39):3925-46.
13. Delgado-Lista J, Mostaza JM, Arrobas-Velilla T, Blanco-Vaca F, Masana L, Pedro-Botet J, et al. Consenso sobre lipoproteína (a) de

la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Revisión bibliográfica y recomendaciones para la práctica clínica. *Clin Investig Arterioscler*. 2024;36(4):243-66.

14. Arrobas Velilla T, Fernández Prendes C, Amigó Grau N, Calmarza P, Camós Anguila S, Candas Estébanez B, et al.; en nombre de la Comisión de Lipoproteínas y Enfermedades Cardiovasculares de la SEQCML. Aspectos fundamentales en la solicitud y determinación de la lipoproteína(a) en el laboratorio clínico. *Adv Lab Med*. 2025;6(1):17-27.

15. Blumenthal RS, Morris PB, Gaudino M, Johnson HM, Anderson TS, Bittner VA, et al. 2026 ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of dyslipidemia: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2026;153:e1154-e1276.

16. 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.

17. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA*. 2009;301:2331-9.

18. Tsimikas S. RNA-targeted therapeutics for lipoprotein(a): JACC focus seminar 2/8. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:2043-56.

19. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1968.

20. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ*. 2008;86:317-19.

21. Real Decreto 39/1997, de 17 de enero, por el que se aprueba el Reglamento de los Servicios de Prevención. BOE núm. 27, de 31 de enero de 1997.