

Lipoproteína(a) y predicción del riesgo cardiovascular en las mujeres



Nancy R. Cook, ScD, Samia Mora, MD, Paul M Ridker, MD

RESUMEN

ANTECEDENTES Aunque la lipoproteína (a) [Lp(a)] se asocia a la enfermedad cardiovascular (ECV) de nueva aparición, continúa existiendo una controversia respecto a su valor predictivo.

OBJETIVOS Este estudio examinó la asociación y la utilidad clínica de la Lp(a) en cuanto a la ECV de nueva aparición en las mujeres.

MÉTODOS Con el empleo de un ensayo turbidimétrico se determinó la Lp(a) en 3 cohortes de mujeres (estudio WHS [*Women's Health Study*] [N = 24.558], una muestra de cohorte de casos del estudio observacional WHI [*Women's Health Initiative*] [n = 1815 casos, subcohorte n = 1989] y el ensayo JUPITER [*Justification for Use of Statins in Prevention*] [n = 2569]) y en los varones del estudio JUPITER (n = 5161). En una muestra de creación procedente del estudio WHS (n = 16.400) se determinó la forma de la asociación con la ECV incidente. Estos resultados se evaluaron con los datos de validación del estudio WHS (n = 8158) y con las demás muestras de estudio. Se compararon los modelos que incluían los factores de riesgo CV tradicionales con y sin la inclusión de la Lp(a) utilizando una reclasificación del riesgo.

RESULTADOS En el estudio WHS, hubo una asociación curvilínea, con un aumento del riesgo de ECV en las mujeres con una Lp(a) >50 mg/dL, pero tan solo en aquellas que tenían un colesterol total (CT) >220 mg/dL. En la muestra de prueba del estudio WHS, hubo un cambio pequeño pero significativo en el estadígrafo C (0,790 a 0,797; p = 0,035) pero sin una mejora en las medidas de la reclasificación. Este patrón se reprodujo en las mujeres en el estudio WHI y en el ensayo JUPITER. En cambio, hubo una asociación intensa de la Lp(a) con la ECV en los varones con niveles de CT bajos en el estudio JUPITER.

CONCLUSIONES En 3 cohortes de mujeres, la Lp(a) se asoció a la ECV tan solo en las que tenían un CT alto y la mejora de la predicción fue mínima. Estos datos tienen interés en relación con la Lp(a) en la práctica clínica en las mujeres, así como en los ensayos de fármacos que reducen la Lp(a). (J Am Coll Cardiol 2018;72:287-96)

© 2018 by the American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier.

La lipoproteína(a) [Lp(a)] está formada por una partícula de apolipoproteína B (ApoB) unida de forma covalente con la apolipoproteína(a) a través de un solo enlace disulfuro. En las determinaciones realizadas con un método de ensayo que es independiente de

las isoformas, la Lp(a) (una variable asimétrica sesgada hacia la derecha) se asocia generalmente con los eventos vasculares incidentes de un modo curvilíneo (1) y tiene unos efectos modestos sobre la reclasificación del riesgo (2). Los estudios de aleatorización mendeliana sugieren



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor en Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster.



Center for Cardiovascular Disease Prevention, Divisions of Preventive Medicine and Cardiology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, Estados Unidos. El estudio WHS (*Women's Health Study*) fue financiado por las subvenciones HL043851 del *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) y CA047988 del *National Cancer Institute*. Los análisis de sangre del WHS contaron con el apoyo de la Fundación Donald W Reynolds y la Fundación Leducq. El programa WHI (*Women's Health Initiative*) es financiado por el NHLBI, los *National Institutes of Health*, Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU., a través de los contratos HHSN268201600018C, HHSN268201600001C, HHSN268201600002C, HHSN268201600003C y HHSN268201600004C. Los análisis de sangre de la WHI contaron con el apoyo de la subvención de BAA HHSN268200960011C y la subvención HL113080 del NHLBI. El ensayo JUPITER (*Justification for Use of Statins in Prevention*) contó con el apoyo de AstraZeneca, que no intervino en modo alguno en el diseño o la realización del presente estudio. El *Quest Diagnostics Nichols Institute* realizó las determinaciones de la Lp(a) en el estudio JUPITER sin ningún coste adicional para el estudio. Este estudio fue financiado también por las subvenciones HL117861, HL136852 y K134811 del NHLBI. El Dr. Mora ha recibido subvenciones de investigación para su centro por parte de Atherotech

que las variantes genéticas asociadas a la Lp(a) elevada se asocian a los eventos vasculares (3, 4). Y a la inversa, en los casos raros de mutaciones de apolipoproteína(a) nula, en las que la Lp(a) circulante está ausente o es extremadamente baja, se ha observado una reducción del riesgo vascular (5). Estos datos contribuyen a crear la opinión emergente de que la Lp(a) puede desempeñar un papel causal en la aterotrombosis (6). Hasta la fecha, las recomendaciones clínicas para las personas que tienen niveles elevados de Lp(a) incluyen el uso de ácido acetilsalicílico y de estatinas, a pesar de que estas últimas pueden aumentar levemente los niveles de Lp(a) (7).

Sin embargo, continúa existiendo una controversia respecto a la forma de la curva de riesgo de la Lp(a) y respecto a si la Lp(a) elevada comporta un riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) independiente del de los factores de riesgo tradicionales utilizados en las ecuaciones de riesgo actuales, como el colesterol total (CT), la presión arterial y, tal vez, la proteína C reactiva. Concretamente, aunque la Lp(a) predice el riesgo en las personas con un CT bajo o un colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) bajo secundarios a un tratamiento con estatinas (8, 9), continúa sin estar claro el papel de la Lp(a) como factor determinante del riesgo en los individuos con niveles lipídicos bajos de forma natural. Además, en la mayoría de los estudios, el riesgo que confiere la Lp(a) en sí se limita en gran parte a las personas que presentan los niveles más altos.

Además de la reclasificación del riesgo, es importante conocer el potencial de interacción entre los niveles de Lp(a) y los de lípidos para el diseño y la realización de los ensayos clínicos de reducción de la Lp(a). Esta cuestión ha adquirido mayor importancia con el surgimiento de nuevas estrategias que utilizan oligonucleótidos antisentido para inhibir la producción hepática de Apo(a) y reducir los niveles circulantes de Lp(a) (10, 11). Además, hay algunas evidencias similares que indican la existencia de una relación diferente de la Lp(a) con el riesgo en las mujeres en comparación con los varones (12), y ello puede producirse en parte a través de la terapia hormonal (13), si bien esta observación no ha sido uniforme (1). Por consiguiente, intentamos determinar la forma que tiene la relación de la Lp(a) con el riesgo cardiovascular así como toda posible interacción entre la Lp(a) y los lípi-

dos en 3 cohortes de mujeres: una muestra de creación procedente del estudio WHS (*Women's Health Study*); muestras de validación procedentes del estudio WHS, la WHI (*Women's Health Initiative*), y mujeres participantes en el ensayo JUPITER (*Justification for the Use of Statins in prevention*); y una muestra de comparación formada por varones del ensayo JUPITER.

MÉTODOS

WOMEN'S HEALTH STUDY. El ensayo WHS fue un ensayo aleatorizado de ácido acetilsalicílico y vitamina E en 39.876 mujeres profesionales de la salud de EE. UU, que se inició en 1992 y se ha descrito en publicaciones anteriores (14, 15). Se consideraron aptas para el estudio las mujeres sin ECV ni cáncer en el momento de la inclusión. En los cuestionarios de la situación inicial se obtuvo información sobre edad, presión arterial actual, tabaquismo, diabetes y antecedentes de infarto de miocardio en los padres antes de los 60 años de edad, junto con datos sobre otras exposiciones. Las intervenciones aleatorizadas finalizaron en marzo de 2004, con una mediana de seguimiento de 10,2 años (percentiles 25, 75: 9,7, 10,6 años). Se realizó un seguimiento de las mujeres participantes hasta el final del ensayo para identificar la aparición de la ECV, que se definió en este estudio como un episodio incidente de infarto de miocardio, ictus isquémico, revascularización coronaria o muerte de causa cardiovascular. Las notificaciones de estos episodios realizadas por las propias participantes fueron validadas ("adjudicadas") por un comité de variables de valoración tras un examen de la historia clínica.

En el presente análisis se incluye a las mujeres que dispusieron de una muestra de sangre en la situación inicial y de datos completos respecto a los biomarcadores en sangre que se emplearon para la elaboración de la puntuación de riesgo de Reynolds (*Reynolds Risk Score*, RRS) (n = 24.558) (16). En las muestras de plasma se efectuaron determinaciones de Lp(a), otros lípidos, hemoglobina A1c y proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRas) en un laboratorio central que disponía de certificación del Programa de Estandarización de Lípidos del

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ApoB = apolipoproteína B
C-LDL = colesterol de lipoproteínas de baja densidad
ECV = enfermedad cardiovascular
Lp(a) = lipoproteína(a)
MDI = mejora de discriminación integrada
MRN = mejora de reclasificación neta
RRS = puntuación de riesgo de Reynolds (*Reynolds Risk Score*)

Diagnosics y el *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* (DK112940); y ha sido consultor de Amgen, Pfizer y Quest Diagnostics. El Dr. Ridker ha recibido financiación para investigación de múltiples organizaciones sin ánimo de lucro, como el NHLBI, el *National Cancer Institute*, la *American Heart Association*, la *Doris Duke Charitable Foundation*, la Fundación Leducq y la Fundación Donald W. Reynolds; también ha recibido apoyo para investigaciones iniciadas por el investigador por parte de AstraZeneca, Novartis, Pfizer y Kowa; ha recibido apoyo de investigación no económico de Amgen; consta como coinventor de patentes de las que es titular el *Brigham and Women's Hospital* relativas al uso de biomarcadores inflamatorios en la enfermedad cardiovascular que han sido licenciadas a Siemens y AstraZeneca; y ha sido consultor de investigación de Sanofi, Quintiles, AstraZeneca y Teva. La Dra. Cook ha declarado que no tiene ninguna relación que declarar que sea relevante para el contenido de este artículo.

Original recibido el 4 de diciembre de 2017; original revisado recibido el 21 de marzo de 2018, aceptado el 16 de abril de 2018.

National Heart, Lung, and Blood Institute y los *Centers for Disease Control and Prevention*. La concentración de Lp(a) se determinó con el empleo de un ensayo turbidimétrico en el analizador Hitachi 917 (Roche Diagnostics, Indianapolis, Indiana, EE. UU.), con el empleo de reactivos y calibradores de Denka Seiken (Tokio, Japón). La variabilidad de las concentraciones de Lp(a) de 17,6 y 58,1 mg/dl de un día a otro fue del 3,6% y 1,5%, respectivamente (12).

Durante el seguimiento se produjo un total de 766 eventos de ECV. A lo largo de la elaboración de la RRS, dos terceras partes de los participantes en el estudio (n = 16.400) fueron asignados aleatoriamente al conjunto de datos de creación del modelo y una tercera parte (n = 8158) se reservaron como conjunto de datos de validación independiente. Estos mismos conjuntos de creación y de prueba se han utilizado aquí para determinar y validar la forma de la asociación de la Lp(a) con la ECV.

WOMEN'S HEALTH INITIATIVE. Se utilizó una muestra de mujeres procedentes de la WHI como conjunto de datos de validación externa. Una muestra de cohorte de casos formada por 4000 mujeres había sido seleccionada anteriormente en el estudio observacional WHI, e incluía 2000 casos con sobremuestreo de grupos de minorías infrarrepresentadas (17). Una subcohorte de aproximadamente 2000 mujeres se emparejó según la frecuencia con los casos en lo relativo a la raza/origen étnico y los grupos de edad de 10 años. Las mujeres consideradas aptas para este análisis no tenían ningún trastorno previo de ECV, y la muestra final obtenida fue de 1815 casos y una subcohorte de 1989, de las cuales 131 pasaron a ser también casos. La variable de valoración principal para este análisis fue una variable combinada de ECV de carácter mayor, que incluía el infarto de miocardio y la muerte coronaria, el ictus isquémico y la muerte debida a causas cardiovasculares. La mediana de seguimiento en los no casos fue de 9,9 años (percentiles 25, 75: 8,6, 11,8 años).

Los análisis de laboratorio para obtener los niveles iniciales de Lp(a) así como otros parámetros lipídicos, la hemoglobina A1c y la PCRas, se determinaron previamente en esta muestra con el empleo del mismo laboratorio central y los mismos métodos de ensayo que se utilizaron para las muestras del estudio WHS (17).

ESTUDIO JUSTIFICATION FOR THE USE OF STATINS IN PREVENTION. El estudio JUPITER fue un ensayo clínico de prevención primaria, controlado con placebo, doble ciego y aleatorizado, en el que se investigó si la rosuvastatina a dosis de 20 mg/día podía reducir la ECV incidente en 17.802 varones y mujeres asintomáticos que tenían un C-LDL <130 mg/dl y una PCRas $\geq 2,0$ mg/l (18). Los criterios de exclusión fueron el uso previo o actual de un

tratamiento hipolipemiente y el uso actual de terapia hormonal posmenopáusicas. Se incluyeron en el presente análisis muestras iniciales de 7730 participantes blancos: 2569 mujeres y 5161 varones (9). Los participantes fueron objeto de un seguimiento durante una mediana de 1,9 años para determinar la incidencia de eventos de la variable de valoración principal combinada de ECV formada por los eventos incidentes de infarto de miocardio, ictus, hospitalización por angina inestable, revascularización arterial o muerte de causa cardiovascular, con la identificación de 210 casos.

Los niveles de lípidos, apolipoproteína y PCRas se determinaron en un laboratorio central. Las concentraciones de Lp(a) se determinaron con un diseño ciego en el *Quest Diagnostics Nichols Institute* (San Juan Capistrano, California, Estados Unidos) con el empleo de un ensayo comercial (Randox Laboratories, Crumlin, Co. Antrim, Reino Unido) que no se ve afectado por las repeticiones Kringle IV tipo 2. Los valores se determinaron y se presentaron en nanomoles por litro para reflejar la concentración molar de las partículas de Lp(a) (9). Se obtuvo una conversión aproximada a miligramos por decilitro dividiendo los valores expresados en nanomoles por litro por 2,15, con un valor mínimo fijado en 10 mg/dl en estos datos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Women's Health Study. El objetivo del presente análisis fue determinar si la Lp(a) puede añadirse y mejorar las actuales ecuaciones de predicción del riesgo. Intentamos definir y validar la mejor forma funcional (lineal o no lineal) para la Lp(a) en la predicción de la ECV, incluidas sus interacciones. En análisis previos del estudio WHS (16), el modelo con un mejor ajuste (modelo A) incluyó un término lineal para los niveles de Lp(a) >10 mg/dl tan solo si la ApoB era de 100 mg/dl o superior. En la misma muestra de creación procedente del estudio WHS, evaluamos también toda posible asociación no lineal de la Lp(a) con la ECV, incluidos términos lineales y de logaritmo natural para la Lp(a), *splines* de suavización y categorías de Lp(a). Examinamos también las interacciones de la Lp(a) con el colesterol total además de la ApoB. Esto se repitió con el empleo de las covariables de la RRS, el modelo de *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) (19) y el modelo A de Reynolds (16). Se seleccionaron como modelos finales para cada conjunto de variables los modelos con un valor más bajo del Criterio de Información de Bayes. Dado el carácter exploratorio de estos análisis, evaluamos las mismas formas funcionales en el conjunto de datos de prueba del estudio WHS para determinar si se mantenían los mismos patrones. Por último, estimamos las relaciones con la ECV en la muestra combinada del estudio WHS (n = 24.558).

Dado que se han observado efectos diferentes del ácido acetilsalicílico según las variaciones existentes en el gen de la apolipoproteína (20), evaluamos la asociación de la Lp(a) en subgrupos definidos según la asignación aleatorizada de este fármaco. Exploramos también los resultados de los subgrupos según la asignación aleatorizada de la vitamina E, según la terapia hormonal, y en las mujeres blancas únicamente. En el estudio WHS el número de mujeres negras incluidas fue demasiado bajo para poder evaluar la relación en ese subgrupo (18 eventos en 461 mujeres).

Examinamos también si la Lp(a) conducía a una mejora de ajuste del modelo en comparación con un modelo que tenía en cuenta todos los demás factores de riesgo incluidos en la RRS o en las ecuaciones de cohortes combinadas de ACC/AHA. Examinamos los cambios en el estadígrafo C y la mejora de discriminación integrada (MDI) (21) así como los estadígrafos de reclasificación (22), incluida la prueba de calibración de la reclasificación (23); la mejora de reclasificación neta (MRN) como variable discreta, con valores de corte al 5%, 10% y 20% de riesgo a 10 años; y la MRN como variable continua (21). En todo el análisis se emplearon métodos de supervivencia y se empleó el remuestreo (*bootstrapping*) para determinar los valores de error estándar (24, 25). Se utilizaron estimaciones de Kaplan-Meier para calcular la incidencia observada de la enfermedad dentro de cada casilla reclasificada.

Women's Health Initiative. Los datos de la WHI proporcionaron una muestra aparte, de validación externa, para la forma funcional de la relación de la Lp(a) con la ECV. Se estimaron las características generales de la población en la muestra de subcohorte utilizando ponderaciones iguales a la inversa de las probabilidades de inclusión, utilizando el procedimiento de ponderación de Horvitz-Thompson (26). Examinamos las tendencias existentes en los factores de riesgo en las distintas categorías utilizando pruebas de χ^2 para la tendencia o un análisis de regresión lineal para las variables continuas.

Los modelos para la ECV se analizaron como un estudio de cohorte de casos, utilizando métodos anteriormente descritos para la regresión de riesgos proporcionales (27), con una ponderación específica para el estrato en cuanto a las observaciones según la raza/origen étnico y la edad (28). Los modelos incluyeron las mismas covariables que se han mencionado anteriormente, con la adición de la raza. Se obtuvieron los valores de error estándar corregido, utilizando estimadores *sandwich* robustos (29, 30). En la WHI se examinó también la asociación de la Lp(a) con la ECV en los subgrupos de mujeres blancas y negras. Se obtuvieron estimaciones del riesgo absoluto (31) y se utilizaron para comparar los valores predichos obtenidos en los modelos con y sin la Lp(a). Examinamos si la Lp(a) podía mejorar la utilidad

clínica de los modelos de predicción del riesgo de la ECV utilizando las mismas medidas de mejora del modelo descritas en el texto anterior, con una ponderación específica para el estrato.

Estudio *Justification for the use of statins in prevention*. Examinamos también la asociación de la Lp(a) con el riesgo de ECV en las mujeres blancas y negras por separado en el ensayo JUPITER, con el empleo de métodos similares. Las covariables idénticas en los modelos ajustados finales se incluyeron en los modelos de regresión de Cox. Se repitieron los análisis en las 3855 mujeres y varones con determinaciones de la Lp(a) que fueron asignados aleatoriamente al placebo.

En las 3 muestras, examinamos las asociaciones brutas de la Lp(a) con los factores de riesgo de ECV agrupando las variables de Lp(a) en categorías con valores de corte de 10, 25, 50 y 75 mg/dl, así como con términos continuos para la Lp(a). Dados los efectos de la terapia hormonal en los lípidos, examinamos también las asociaciones existentes entre las mujeres que lo utilizaban y las que no lo utilizaban entre las participantes en el estudio WHS y en la WHI. Dado que la terapia hormonal fue un criterio de exclusión en el ensayo JUPITER, todas las mujeres de esa cohorte eran mujeres que no utilizaban terapia hormonal. Se realizaron análisis de sensibilidad adicionales con la inclusión en el modelo de los triglicéridos, así como el colesterol total corregido respecto al colesterol de Lp(a) restando $0,30$ o $0,45 \times Lp(a)$, ya que el colesterol total incluía el colesterol de Lp(a). Todos los análisis se llevaron a cabo con el empleo del programa SAS 9.3 (SAS Institute, Cary, North Carolina, Estados Unidos), excepto los gráficos de *splines* suavizados que se estimaron con la función *pspline* del programa R (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria).

RESULTADOS

WOMEN'S HEALTH STUDY. En las 24.558 mujeres de la muestra completa del estudio WHS, el promedio de edad era de 54 años, un 11% eran fumadoras actuales, un 2% tenían diabetes en la situación inicial y un 44% de las mujeres utilizaban una terapia hormonal en la situación inicial. Los valores medios del colesterol total y del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) fueron de 211 y 54 mg/dl, respectivamente. La distribución de la Lp(a) mostraba una gran asimetría, con una mediana de 10,5 mg/dl (percentiles 25, 75: 4,4, 32,3 mg/dl). Las características iniciales según el nivel de Lp(a) se presentan en la **tabla 1**. La edad, el porcentaje de mujeres negras y la presión arterial sistólica aumentaban con el nivel de Lp(a), al igual que ocurría con los valores de colesterol total, C-LDL, ApoB y PCRas. El uso máximo de terapia hormonal se daba en las mujeres con los niveles más

TABLA 1 Características iniciales según la Lp(a) en el Women's Health Study

	Categoría de Lp(a) (mg/dl)					Valor de p para la tendencia
	<10	10-<25	25-<50	50-<75	75+	
n	11.891	5485	3007	2499	1676	
Media de edad, años	53,9	54,3	54,4	54,3	54,8	<0,0001
Negros	0,5	1,9	4,3	3,1	5,2	<0,0001
Tabaquismo	11,5	11,2	11,7	11,1	12,6	0,49
PAS media, mm Hg	123,4	123,5	124,0	123,5	124,4	0,010
PAD media, mm Hg	76,7	76,7	77,1	76,6	77,2	0,11
Uso de antihipertensores	13,2	12,7	13,4	12,4	14,9	0,44
Diabetes	2,5	2,2	2,2	2,1	3,2	0,81
Media de HbA1c en los pacientes diabéticos, %	7,41	7,46	7,50	7,96	7,58	0,95
Terapia hormonal actual	47,0	40,0	41,2	42,2	41,7	<0,0001
Antecedentes familiares de IM	12,3	12,5	13,2	13,3	16,2	<0,0001
Media de colesterol total, mg/dl	206,9	211,9	213,4	218,8	227,9	<0,0001
Media de colesterol LDL, mg/dl	118,8	125,7	126,7	130,4	138,8	<0,0001
Media de colesterol HDL, mg/dl	54,0	53,4	53,6	54,3	54,6	0,26
Media de ApoB, mg/dl	100,1	103,9	105,4	108,1	115,8	<0,0001
Media de ApoA1, mg/dl	151,9	149,6	149,9	151,0	152,7	0,28
Media geométrica de PCRas, mg/l	1,85	1,76	1,81	1,95	2,01	0,0068
Asignación aleatoria a ácido acetilsalicílico	49,6	50,7	50,2	49,8	50,1	0,64
Asignación aleatoria a vitamina E	49,4	50,6	49,8	50,8	50,6	0,18

Los valores corresponden a % salvo que se indique lo contrario.
Apo = apolipoproteína; PAD = presión arterial diastólica; HbA1c = hemoglobina A1c; HDL = lipoproteínas de alta densidad; PCRas = proteína C reactiva de alta sensibilidad; LDL = lipoproteínas de baja densidad; Lp(a) = lipoproteína (a); IM = infarto de miocardio; PAS = presión arterial sistólica.

bajos de Lp(a). El colesterol HDL y la apolipoproteína A1 no mostraron una asociación con la Lp(a).

En el conjunto utilizado para el desarrollo, en el que se usaron las covariables de la RRS, la Lp(a) mostró una relación lineal directa con la ECV ($p < 0,0001$) (tabla 1 online). Aunque una transformación logarítmica normalizó la distribución de la Lp(a), la asociación con la ECV se debilitó, tal como indica el valor de X^2 inferior y el Criterio de Información de Bayes más alto (figura 1 online). La asociación mostró una cierta falta de linealidad en los niveles inferiores, y una asociación lineal más intensa con la ECV en las mujeres con niveles de Lp(a) >10 mg/dl. Sin embargo, esto variaba según el nivel de colesterol total, y se observó que era más intenso (Criterio de Información de Bayes más bajo) en las mujeres con niveles de colesterol total >220 mg/dl. Hubo una asociación significativa entre la Lp(a) y el colesterol total ($p = 0,016$), con una asociación que se ponía de manifiesto tan solo en las mujeres con un colesterol total >220 mg/dl (tabla 2 online). La *hazard ratio* aumentaba en las diversas categorías de Lp(a) tan solo en las mujeres con un CT >220 mg/dl (tabla 3 online). Estas relaciones se daban al usar las covariables de la RRS o las de ACC/AHA. Al sustituir las medidas del colesterol por las apolipoproteínas A1 y B, la asociación anteriormente determinada con la ApoB mostró una asociación intensa.

Las asociaciones comentadas en el texto anterior se reprodujeron en los datos del conjunto de prueba del estudio WHS. Nuevamente, la asociación de la Lp(a) fue máxima en las mujeres con niveles de >10 mg/dl y con un CT >220 mg/dl (tabla 1 online). La pendiente para la Lp(a) fue nula en las mujeres con niveles bajos de CT (tabla 2 online), con poca tendencia en las diversas categorías (tabla 3 online). En las mujeres con un CT elevado, los valores estimados de *hazard ratios* fueron similares, aunque ligeramente atenuados, en comparación con las estimaciones realizadas en la muestra de creación.

Las estimaciones finales en la muestra total del estudio WHS se presentan en la tabla 2 y en el panel A de la ilustración central. En las mujeres con un CT alto, el riesgo de ECV aumentaba en un 8% por cada 10 mg/dl de Lp(a) utilizando las covariables de la RRS (intervalo de confianza del 95%: 6% a 10%; $p < 0,0001$). En comparación con las mujeres con una Lp(a) <10 mg/dl, las que tenían niveles ≥ 75 mg/dl presentaban un riesgo de ECV de más del doble. En la figura 1A y 1B se muestran las curvas *spline* de los valores de *hazard ratio* en las mujeres con un CT >220 mg/dl y <220 mg/dl. El riesgo aumentaba a los niveles de 50 mg/dl y superiores en las mujeres con lípidos elevados. En las figuras 2A y 2B online se muestran curvas similares en las mujeres con niveles altos y bajos de ApoB. Aunque los niveles de Lp(a) fueron ligeramente mayores en las mujeres con valores elevados de CT o ApoB, había un solapamiento considerable, tal como se muestra en las figuras 3A a 3D online, tanto en la escala original como en la escala logarítmica natural. Se observaron resultados similares en los subgrupos definidos según la asignación aleatorizada a las intervenciones farmacológicas de ácido acetilsalicílico y vitamina E y en las mujeres blancas consideradas por separado (tabla 4 online), si bien las estimaciones se vieron algo atenuadas en las mujeres asignadas aleatoriamente a la administración de ácido acetilsalicílico (p para la interacción = 0,096). Se observaron tendencias similares en las mujeres que utilizaban y las que no utilizaban terapia hormonal en la situación inicial (tabla 4 online), y al incluir en las ecuaciones los triglicéridos o el colesterol total corregido (tabla 5 online).

Consideramos también las medidas de mejora del modelo al añadir los términos de Lp(a) a los modelos con las covariables de la RRS, tanto en la muestra de prueba sola (tabla 3) como en los datos completos del estudio WHS (tabla 6 online). Los resultados obtenidos en el conjunto de prueba del estudio WHS mostraron poca mejora. Aunque hubo una mejora pequeña pero significativa de 0,007 en el estadígrafo C al añadir la Lp(a) a las variables de Reynolds o de ACC/AHA, la reclasificación no mejoró. Los valores para la MRN como variable discreta fueron negativos y los de MRN y MDI como variables continuas no

TABLA 2 Asociación de la Lp(a) con la ECV utilizando la variable continua (por 10 mg/dl) o por categorías, con un ajuste respecto a las covariables de la RRS o las de ACC/AHA en la muestra completa del estudio WHS

	Total	Casos	Beta	Valor de p	HR	IC
Vars + de RRS						
Lp(a) (si >10 mg/dl y CT <220 mg/dl)	15.174	344	0,0048	0,81	1005	0,965-1,046
Lp(a) (si >10 mg/dl y CT ≥220 mg/dl)	9384	422	0,0807	<0,0001	1084	1,060-1,108
Categorías de Lp(a) para el CT ≥220 mg/dl						
Ref.	19.188	497	0	—	1,00	—
10 a <25 mg/dl	2079	71	-0,102	0,45	0,903	0,694-1,176
25 a <50 mg/dl	1197	48	0,091	0,57	1,095	0,803-1,494
50 a <75 mg/dl	1145	71	0,636	<0,0001	1,889	1,448-2,465
75+ mg/dl	949	79	0,813	<0,0001	2,254	1,746-2,910
Vars + de ACC/AHA						
Lp(a) (si >10 mg/dl y CT <220 mg/dl)	15.174	344	0,0061	0,77	1,006	0,967-1,047
Lp(a) (si >10 mg/dl y CT ≥220 mg/dl)	9384	422	0,0829	<0,0001	1,086	1,063-1,111
Categorías de Lp(a) para el CT ≥220 mg/dl						
Ref.	19.188	497	0	—	1,00	—
10 a <25 mg/dl	2079	71	-0,134	0,32	0,874	0,671-1,140
25 a <50 mg/dl	1197	48	0,092	0,56	1,097	0,804-1,496
50 a <75 mg/dl	1145	71	0,638	<0,0001	1,892	1,451-2,467
75+ mg/dl	949	79	0,818	<0,0001	2,266	1,756-2,925
VARIABLES + de modelo A de RRS						
Lp(a) (si >10 mg/dl y ApoB <100 mg/dl)	12.320	221	0,0061	0,83	1,006	0,952-1,064
Lp(a) (si >10 mg/dl y ApoB ≥100 mg/dl)	12.238	545	0,0624	<0,0001	1,064	1,042-1,087
Categorías de Lp(a) para la ApoB ≥100 mg/dl						
Ref.	17.611	428	0	—	1,00	—
10 a <25 mg/dl	2744	99	-0,109	0,35	0,897	0,715-1,126
25 a <50 mg/dl	1608	63	0,030	0,83	0,971	0,739-1,275
50 a <75 mg/dl	1425	92	0,551	<0,0001	1,735	1,373-2,192
75+ mg/dl	1170	84	0,566	<0,0001	1,762	1,379-2,251

Ref. = individuos con CT <220 mg/dl o Lp(a) <10 mg/dl. Ref.* = individuos con ApoB <100 mg/dl o Lp(a) <10 mg/dl.
ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association; IC = intervalo de confianza; HR = hazard ratio; otras abreviaturas como en la tabla 1.

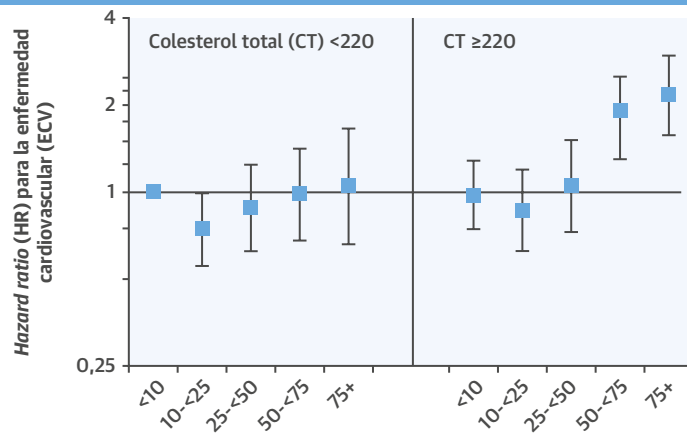
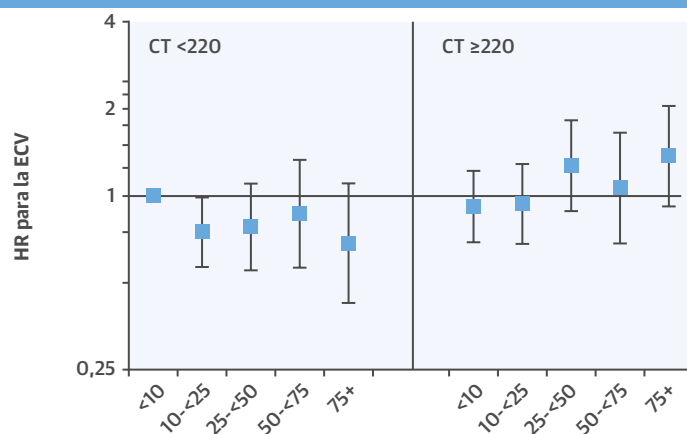
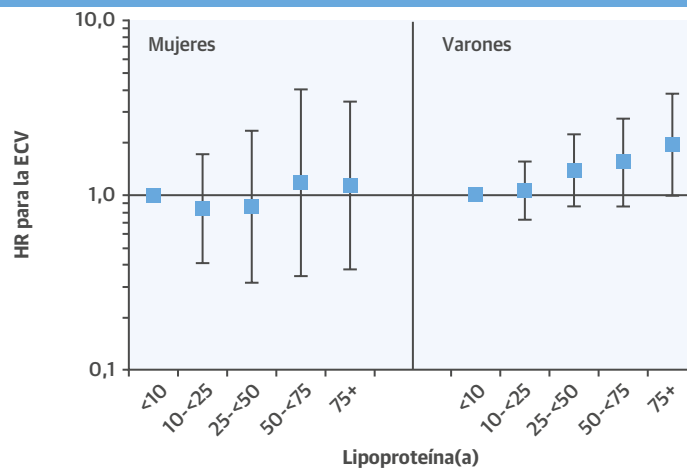
fueron significativos (tabla 3). Se obtuvieron resultados similares al incluir solamente las mujeres con valores lipídicos elevados (tabla 7 online), si bien la MRN como variable continua fue mayor y significativa, lo cual reflejaba una asociación más intensa en esas mujeres.

WOMEN'S HEALTH INITIATIVE. En la tabla 8 online se muestran las características iniciales de la muestra de cohorte de casos de la WHI, reponderada para reflejar la cohorte completa. En la muestra de subcohorte, el promedio de edad fue de 63 años en la situación inicial, un 7% de las mujeres eran negras, un 6% eran fumadoras actuales, un 4% tenían diabetes y un 48% utilizaban terapia hormonal. No se observó asociación alguna de la Lp(a) con la edad en esta muestra, pero hubo tendencias significativas con la raza, la presión arterial diastólica, el uso de estatinas, la terapia hormonal, el colesterol total y la ApoB.

En la muestra de la WHI, se observó una interacción similar de la Lp(a) con el CT (p = 0,005) (tabla 4, panel B de la Ilustración central). No hubo ninguna asociación de la Lp(a) con la ECV en las mujeres con niveles bajos de CT o ApoB (tabla 9 online), pero sí una relación lineal directa

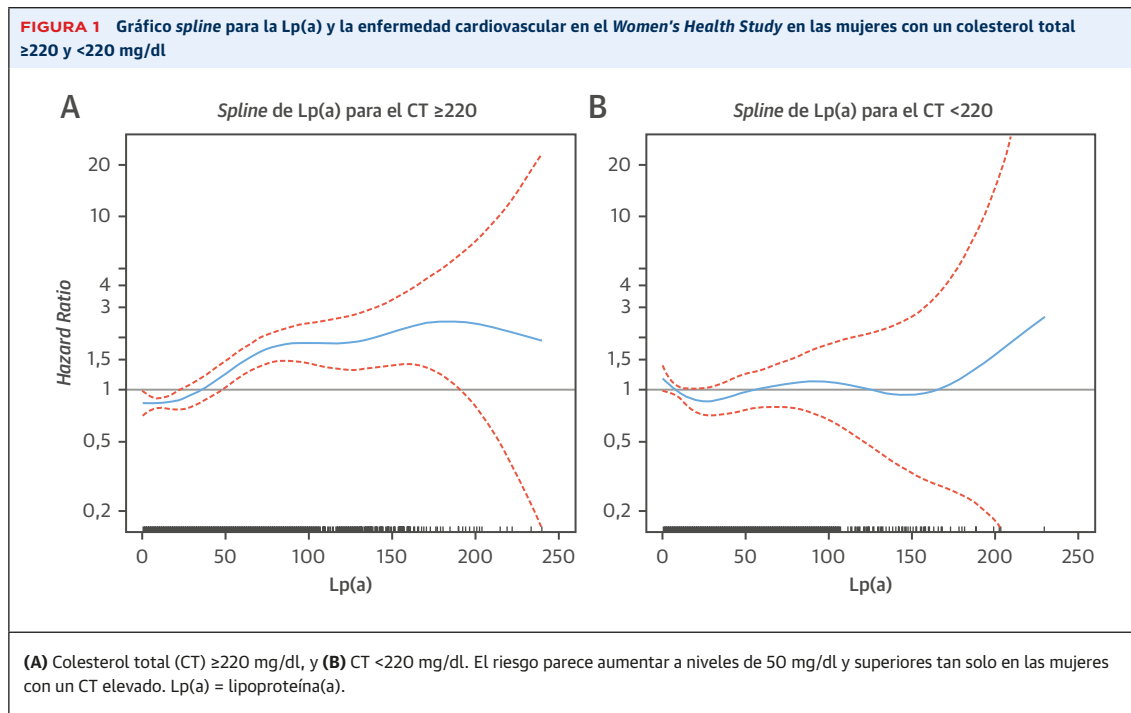
en los diversos niveles de Lp(a) >10 mg/dl en las mujeres con niveles elevados de CT o ApoB, con un aumento del 4,3% por cada 10 mg/dl de Lp(a), utilizando las covariables de la RRS. En comparación con las mujeres con niveles <10 mg/dl, las que tenían niveles de 75 mg/dl o superiores mostraban un aumento del riesgo de ECV. Lo mismo sucedía al utilizar los demás conjuntos de covariables. No hubo interacciones significativas según la raza ni según la terapia hormonal en estos datos (datos no presentados). Al examinar las medidas de ajuste del modelo, se observó una MRN como variable continua significativa, pero hubo poca mejora en las demás medidas en la muestra de la WHI (tabla 5). Al limitar el análisis a las mujeres con lípidos altos (tabla 10 online), la MDI, pero no la MRN como variable discreta ni el estadígrafo C, sugirió también una mejora.

ESTUDIO JUSTIFICATION FOR THE USE OF STATINS IN PREVENTION. Dados los requisitos exigidos para la inclusión en el ensayo JUPITER en cuanto al C-LDL, la mayor parte de los participantes (94%) tenían un colesterol total <220 mg/dl, aunque la proporción de participantes con niveles superiores difería en los hombres

Ilustración central Asociación de la lipoproteína(a) por categorías con la enfermedad cardiovascular incidente**A****Women's Health Study****B****Women's Health Initiative****C****Justification for Use of Statins in Prevention**

Cook, N.R. et al, J Am Coll Cardiol. 2018;72(3):287-96.

Asociación (A) según el nivel de colesterol total (CT) en el estudio WHS (*Women's Health Study*), (B) según el CT en la WHI (*Women's Health Initiative*), y (C) en las mujeres y varones con un CT <220 mg/dl en el ensayo JUPITER (*Justification for Use of Statins in Prevention*). El riesgo parece aumentar a niveles de 50 mg/dl y superiores tan solo en las mujeres con valores de lípidos elevados en los 3 estudios. ECV = enfermedad cardiovascular; HR = hazard ratio.



(3%) y las mujeres (10%). Ninguno de los participantes estaba utilizando una terapia hormonal ni tenía diabetes en la situación inicial. Las características iniciales de la cohorte de análisis de la Lp(a) se han publicado ya con anterioridad (9). De forma resumida, la media de edad fue de 66 años, un 67% eran varones y un 14% eran fumadores actuales en la situación inicial. La mediana de la Lp(a) inicial fue de 10,7 mg/dl (percentiles 25, 75: 4,7, 23,3 mg/dl), con niveles ligeramente mayores en las mujeres en comparación con los hombres (mediana 12,1 mg/dl frente a 10,2 mg/dl; $p < 0,0001$).

En los varones del ensayo JUPITER, hubo una asociación lineal de la Lp(a) con la ECV, tal como se ha descrito anteriormente (tabla 9 online) (9). En las mujeres, la asociación se atenúa, sobre todo en las que tenían un colesterol total < 220 mg/dl, si bien esta diferencia entre los sexos no alcanzaba significación estadística debido al bajo número de casos. Aunque hubo una tendencia apreciable en el riesgo según la categoría de Lp(a) en los varones incluso con niveles de CT bajos, esta tendencia no se observó en las mujeres (panel C de la **Ilustración central**). Tal como se aprecia en la **tabla 9 online**, los valores de *hazard ratios* en las categorías más altas de Lp(a) se atenúan cuando se excluyen los participantes con un colesterol elevado, pasando de 1,55 y 1,26 para la Lp(a) de 50 a < 75 mg/dl y 74+ mg/dl, respectivamente, a 1,19 y 1,14. Al igual que en el estudio WHS y en la WHI, el riesgo de ECV en las mujeres pareció ser en general inferior en la categoría de 10 a 25 mg/dl de Lp(a) en comparación

TABLA 3 Estadígrafos de mejora del modelo en la muestra de prueba del estudio WHS (n = 8158)

	RRS	Variables de ACC/AHA	Modelo A de RRS
	Lp(a) (si > 10 mg/dl y CT ≥ 220 mg/dl)	Lp(a) (si > 10 mg/dl y CT ≥ 220 mg/dl)	Lp(a) (si > 10 mg/dl y ApoB ≥ 100 mg/dl)
RC			
Estadígrafo χ^2 sin la Lp(a)	8,76	10,89	8,11
(valor de p)	(0,56)	(0,37)	(0,42)
Estadígrafo χ^2 con la Lp(a)	5,49	8,35	10,30
(valor de p)	(0,86)	(0,60)	(0,24)
Cat. de MRN *	-0,0023	-0,0045	-0,0309
IC	-0,0589 a 0,0565	-0,0564 a 0,0452	-0,0789 a 0,2157
(valor de p)	(0,94)	(0,86)	(0,21)
MRN > 0	0,0652	0,0989	0,0625
IC	-0,0425 a 0,1954	-0,0070 a 0,2378	-0,0399 a 0,2017
(valor de p)	(0,31)	(0,13)	(0,32)
MDI	0,0030	0,0025	0,0011
IC	-0,0018 a 0,0094	-0,0019 a 0,0095	-0,0027 a 0,0065
(valor de p)	(0,30)	(0,33)	(0,61)
C sin Lp(a)†	0,7895	0,7863	0,7892
C con Lp(a)	0,7967	0,7937	0,7913
Diferencia de C	0,0071	0,0074	0,0021
IC	0,0005 a 0,0158	0,0012-0,0168	-0,0023 a 0,0087
(valor de p)	(0,035)	(0,039)	(0,42)

* Categorías basadas en un riesgo a 10 años del 5%, 10% y 20% (extrapolado a partir de 8 años). † Basado en la supervivencia a 8 años.

MDI = mejora de discriminación integrada; MRN = mejora de reclasificación neta; RC = estadígrafo de calibración de reclasificación; RRS = puntuación de riesgo de Reynolds (*Reynolds Risk Score*); otras abreviaturas como en las **tablas 1 y 2**.

con las de la categoría de Lp(a) <10 mg/dl, si bien esto no alcanzó significación estadística. Los resultados fueron más variables en las mujeres asignadas al grupo de placebo en el ensayo JUPITER (figura 4 online).

DISCUSIÓN

Aunque la Lp(a) se asocia generalmente a la incidencia de la ECV, con un riesgo que aumenta especialmente a los niveles >~50 mg/dl (1), nuestros datos obtenidos en 3 cohortes sugieren que la relación puede ser algo más compleja en las mujeres. Durante el desarrollo de la RRS en las mujeres (16), observamos una interacción significativa de los valores iniciales de Lp(a) y colesterol total, que se reprodujo luego en las mujeres de la WHI y fue similar en el ensayo JUPITER. Aunque se apreció un aumento del riesgo con la Lp(a) en las mujeres con niveles de lípidos más altos, indicados aquí por un colesterol total de 220 mg/dl o superior, esto no se observó en las que tenían niveles inferiores. Esta anomalía no parece explicarse por el uso de una terapia hormonal y no se dio en los varones del ensayo JUPITER. En análisis previos del estudio JUPITER se utilizó un modelo basado en el lo-

garitmo natural de la Lp(a), con el que se observó una capacidad de predicción inferior en el estudio WHS (tabla 1 online, figura 1 online). En esos análisis no se observó una diferencia entre los sexos, pero la muestra no se limitó a los individuos con un colesterol más bajo (9). En las mujeres con un colesterol total más alto de los estudios WHS y WHI, el valor mínimo del riesgo se da en valores próximos a los niveles de Lp(a) de 10 a 25 mg/dl, y el riesgo aumenta a niveles de alrededor de 50 mg/dl y superiores. La *Emerging Risk Factors Collaboration* observó un aumento similar que se iniciaba a un valor próximo a 50 mg/dl (1). Aunque estos autores no observaron diferencias entre hombres y mujeres, se sugirió un efecto inferior en los individuos con valores más altos de HDL, lo cual sería coherente con estos resultados en las mujeres.

Creemos que nuestros datos tienen consecuencias importantes por lo que respecta al uso de la Lp(a) en la predicción del riesgo, y sugieren un papel limitado de la Lp(a), como mínimo en las mujeres de menor riesgo en prevención primaria. Aunque hubo algunos indicios de mejora en la serie completa de datos, los resultados obtenidos en el subconjunto de creación pueden haber

TABLA 4 Asociación de la Lp(a) con la ECV utilizando la variable continua (por 10 mg/dl) o por categorías, con un ajuste respecto a las covariables de la RRS o las de ACC/AHA en la muestra de la WHI

	Subcohorte	Casos	Beta	Valor de p	HR	IC
Vars + de RRS						
Lp(a) (si >10 mg/dl y CT <220 mg/dl)	881	820	-0,0313	0,15	0,969	0,928-1,012
Lp(a) (si >10 mg/dl y CT ≥220 mg/dl)	1108	995	0,0407	0,007	1,042	1,011-1,073
Categorías de Lp(a) para el CT ≥220 mg/dl						
Ref.	1322	1191	0	—	1,00	—
10 a <25 mg/dl	317	257	0,04166	0,73	1,043	0,825-1,318
25 a <50 mg/dl	147	151	0,36133	0,016	1,435	1,070-1,925
50 a <75 mg/dl	101	102	0,17286	0,376	1,189	0,811-1,743
75+ mg/dl	102	114	0,42690	0,014	1,532	1,091-2,152
Vars + de ACC/AHA						
Lp(a) (si >10 mg/dl y CT <220 mg/dl)	881	820	-0,0300	0,17	0,970	0,930-1,013
Lp(a) (si >10 mg/dl y CT ≥220 mg/dl)	1108	995	0,0419	0,0051	1,043	1,013-1,074
Categorías de Lp(a) para el CT ≥220 mg/dl						
Ref.	1322	1191	0	—	1,00	—
10 a <25 mg/dl	317	257	0,01801	0,88	1,018	0,809-1,282
25 a <50 mg/dl	147	151	0,31708	0,034	1,373	1,025-1,840
50 a <75 mg/dl	101	102	0,19965	0,26	1,221	0,860-1,734
75+ mg/dl	102	114	0,38929	0,022	1,476	1,057-2,061
Variables + de modelo A de RRS						
Lp(a) (si >10 mg/dl y ApoB <100 mg/dl)	1073	929	-0,0200	0,31	0,980	0,943-1,019
Lp(a) (si >10 mg/dl y ApoB ≥100 mg/dl)	916	885	0,0381	0,015	1,039	1,007-1,071
Categorías de Lp(a) para la ApoB ≥100 mg/dl						
Ref.*	1429	1266	0	—	1,00	—
10 a <25 mg/dl	259	210	-0,06795	0,60	0,934	0,727-1,201
25 a <50 mg/dl	123	144	0,24528	0,13	1,278	0,933-1,750
50 a <75 mg/dl	87	90	0,10699	0,60	1,113	0,749-1,653
75+ mg/dl	91	104	0,36637	0,041	1,442	1,014-2,051

Ref. = individuos con CT <220 mg/dl o Lp(a) <10 mg/dl. Ref.* = individuos con ApoB <100 mg/dl o Lp(a) <10 mg/dl.
Abreviaturas como en las tablas 1 y 2.

pecado de optimistas. Los cambios en el estadígrafo C observados aquí fueron muy pequeños (0,790 a 0,797 en el estudio WHS) y no observamos ninguna mejora en las medidas de la reclasificación en nuestras muestras de validación procedentes de los estudios WHS y WHI. Aunque la MRN como variable continua sugirió una mejora en la muestra de la WHI, se ha observado que esta medida refleja la asociación con el resultado más que una mejora del modelo (32). Reconocemos que otros autores han observado una mejora en la estratificación del riesgo con la Lp(a) en los individuos del grupo de riesgo intermedio (33), pero esta estimación debe corregirse respecto al sesgo, ya que puede haber una mejora aparente a pesar de que la asociación sea nula (34, 35). Al aplicarla a estos resultados publicados, la corrección por el sesgo redujo la MRN intermedia a -15,9% para el modelo de ACC/AHA y a -4,91% para el modelo del SCORE, lo cual indica un peor ajuste al añadir la Lp(a), posiblemente a causa de un sobreajuste del modelo. En consecuencia, como mínimo según lo indicado por los datos actualmente disponibles, no creemos que haya argumentos sólidos para añadir la Lp(a) a los algoritmos estándares de predicción del riesgo en las mujeres.

Pensamos que nuestros datos pueden tener consecuencias también para el diseño y la realización de los ensayos en los que se evalúa la reducción de la Lp(a) como un posible nuevo método para reducir las tasas de eventos cardiovasculares. Aunque parece claro que resulta óptimo incluir los dos sexos en cualquier ensayo programado de reducción de la Lp(a), puede ser preciso considerar la potencia estadística basándose en la inclusión de cada sexo, si los diseños de ensayos de grupos paralelos se basan en el “riesgo residual de la Lp(a)”. Son relativamente pocos los individuos con una Lp(a) elevada que no estarán siendo tratados ya con estatinas, por lo que nuestros datos que indican poco aumento del riesgo en las mujeres sin una hiperlipidemia concomitante pueden tener interés a la hora de examinar los criterios de inclusión y exclusión de los ensayos, como mínimo en poblaciones de atención primaria. Nuestros datos indicaban que la terapia hormonal no modificaba el aumento del riesgo de ECV en niveles de Lp(a) por encima de unos 50 mg/dl y superiores y ello sugiere que en los ensayos clínicos no es necesario excluir a las mujeres que utilizan una terapia hormonal.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. Nuestro análisis se ve limitado por el hecho de que los estudios WHS y WHI no utilizaron las determinaciones molares de partículas completas de la Lp(a), que son el patrón de referencia internacional. Sin embargo, los análisis utilizados en el ensayo JUPITER se expresaron en nmol/l y se convirtieron mediante una constante. Los resultados obtenidos fueron similares, y ello sugiere que el tipo de ensayo no ex-

TABLA 5 Estadígrafos de mejora del modelo en la muestra de la WHI (n = 1989)

	Lp(a) (si >10 mg/dl y CT ≥220 mg/dl)		Lp(a) (si >10 mg/dl y ApoB ≥100 mg/dl)
	Vars de RRS	Vars de AHA/ACC	Vars de modelo A
Cat de MRN*	0,0050	0,0141	0,0069
IC	-0,0126 a 0,0234	-0,0015 a 0,0268	-0,0079 a 0,0218
(valor de p)	(0,55)	(0,052)	(0,35)
MRN >0	0,1006	0,1345	0,0523
IC	0,0160 a 0,1767	0,0668 a 0,2188	-0,0143 a 0,1336
(valor de p)	(0,0089)	(0,0005)	(0,19)
MDI	0,00074	0,00147	0,00059
IC	-0,00057 a 0,00227	0,00049 a 0,00290	-0,00051 a 0,00193
(valor de p)	(0,27)	(0,012)	(0,31)
C sin Lp(a)†	0,77420	0,77434	0,76544
C con Lp(a)	0,77529	0,77548	0,76667
Diferencia en C	0,00109	0,00114	0,00123
IC	-0,00340 a 0,00231	-0,00037 a 0,00240	-0,00012 a 0,00269
(valor de p)	(0,12)	(0,12)	(0,090)

* Categorías basadas en un riesgo a 10 años del 5%, 10% y 20% (extrapolado a partir de 8 años). † Área bajo la curva operativa del receptor, basada en la supervivencia a 8 años.
Abreviaturas como en las tablas 1, 2 y 3.

plica estos efectos. Sin embargo, se produjeron muy pocos eventos en las mujeres con un CT bajo y una Lp(a) alta en el ensayo JUPITER. Además, dado que examinamos si la Lp(a) mejora la predicción del riesgo en mujeres de prevención primaria que generalmente tienen un riesgo inferior; no podemos descartar que la Lp(a) pueda desempeñar un papel como medida clínica de posible utilidad en las mujeres con una ECV establecida o en las que tienen antecedentes familiares importantes de ECV prematura.

CONCLUSIONES

En las cohortes de mujeres del estudio WHS y de la WHI, observamos que la Lp(a) se asociaba a la ECV tan solo en aquellas que tenían unos niveles elevados de colesterol total. Sin embargo, no encontramos tampoco ninguna relación en las mujeres del ensayo JUPITER, y los datos contrastan con los de los varones. Además, la mejora en la predicción del riesgo fue mínima en las muestras de validación independientes, lo cual sugiere que el *screening* sistemático respecto a la Lp(a) puede tener una utilidad limitada en las mujeres en prevención primaria. Estos datos tienen también posibles implicaciones respecto a los criterios de inclusión en los ensayos clínicos de los fármacos reductores de la Lp(a).

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Nancy R. Cook, Division of Preventive Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, 900 Commonwealth Avenue East, Boston, Massachusetts 02215-1204, Estados Unidos. Correo electrónico: ncook@rics.bwh.harvard.edu. Twitter: @BrighamWomens

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS:

En las mujeres, la asociación de los niveles de Lp(a) con el riesgo cardiovascular es evidente tan solo en las que tienen unos niveles elevados de colesterol total en suero, lo cual sugiere que, en las mujeres, la determinación de la Lp(a) puede tener un papel limitado.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarias nuevas investigaciones para determinar las diferencias asociadas al sexo en la utilidad de las estrategias de reducción de los niveles circulantes de Lp(a).

BIBLIOGRAFÍA

1. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, et al., for the Emerging Risk Factors Collaboration. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009;302:412-23.
2. Willeit P, Kiechl S, Kronenberg F, et al. Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:851-60.
3. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med* 2009;361:2518-28.
4. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 2009;301:2331-9.
5. Kyriakou T, Seedorf U, Goel A, et al. A common LPA null allele associates with lower lipoprotein(a) levels and coronary artery disease risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:2095-9.
6. Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:692-711.
7. Yeang C, Hung MY, Byun YS, et al. Effect of therapeutic interventions on oxidized phospholipids on apolipoprotein B100 and lipoprotein(a). *J Clin Lipidol* 2016;10:594-603.
8. Nestel PJ, Barnes EH, Tonkin AM, et al. Plasma lipoprotein(a) concentration predicts future coronary and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:2902-8.
9. Khera AV, Everett BM, Caulfield MP, et al. Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *Circulation* 2014;129:635-42.
10. Tsimikas S, Viney NJ, Hughes SG, et al. Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study. *Lancet* 2015;386:1472-83.
11. Viney NJ, van Capellevee JC, Geary RS, et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet* 2016;388:2239-53.
12. Suk Danik J, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein(a), measured with an assay independent of apolipoprotein(a) isoform size, and risk of future cardiovascular events among initially healthy women. *JAMA* 2006;296:1363-70.
13. Suk Danik J, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein(a), hormone replacement therapy, and risk of future cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:124-31.
14. Rexrode KM, Lee IM, Cook NR, Hennekens CH, Buring JE. Baseline characteristics of participants in the Women's Health Study. *J Womens Health Gen Based Med* 2000;9:19-27.
15. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-304.
16. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women. *JAMA* 2007;297:611-9.
17. Cook NR, Paynter NP, Eaton CB, et al. Comparison of the Framingham and Reynolds Risk scores for global cardiovascular risk prediction in the multiethnic Women's Health Initiative. *Circulation* 2012;125:1748-56, S1-11.
18. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
19. Goff DC Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2935-59.
20. Chasman DI, Shiffman D, Zee RY, et al. Polymorphism in the apolipoprotein(a) gene, plasma lipoprotein(a), cardiovascular disease, and low-dose aspirin therapy. *Atherosclerosis* 2009;203:371-6.
21. Pencina MJ, D'Agostino RBS, D'Agostino RBJ, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new biomarker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *StatMed* 2008;27:157-72.
22. Cook NR. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circ* 2007;115:928-35.
23. Cook NR, Ridker PM. Advances in measuring the effect of individual predictors of cardiovascular risk: the role of reclassification measures. *Ann Intern Med* 2009;150:795-802.
24. Chambless LE, Cummins CP, Cui G. Several methods to assess improvement in risk prediction models: extension to survival analysis. *Stat Med* 2010;30:22-38.
25. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr., Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med* 2011;30:11-21.
26. Horvitz DG, Thompson DJ. A generalization of sampling without replacement from a finite universe. *J Amer Statist Assoc* 1952;47:663-85.
27. Barlow WE. Robust variance estimation for the case-cohort design. *Biom* 1994;50:1064-72.
28. Borgan Ø, Langholz B, Samuelson SO, Goldstein L, Pogoda J. Exposure stratified case-cohort designs. *Lifetime Data Anal* 2000;6:39-58.
29. Therneau TM, Li H. Computing the Cox model for case cohort designs. *Lifetime Data Anal* 1999;5:99-112.
30. Barlow WE, Ichikawa L, Rosner D, Izuma S. Analysis of case-cohort designs. *J Clin Epidemiol* 1999;52:1165-72.
31. Langholz B, Jiao J. Computational methods for case-cohort studies. *Comp Stats Data Analysis* 2007;51:3737-48.
32. Pencina MJ, D'Agostino RB, Pencina KM, Janssens AC, Greenland P. Interpreting incremental value of markers added to risk prediction models. *Am J Epidemiol* 2012;176:473-81.
33. Verbeek R, Sandhu MS, Hovingh GK, et al. Lipoprotein(a) improves cardiovascular risk prediction based on established risk algorithms. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1513-5.
34. Paynter NP, Cook NR. A bias-corrected net reclassification improvement for clinical subgroups. *Med Decis Making* 2013;33:154-62.
35. Paynter NP, Cook NR. Adding tests to risk based guidelines: evaluating improvements in prediction for an intermediate risk group. *BMJ* 2016;354:i4450.

PALABRAS CLAVE enfermedad cardiovascular, colesterol, sexo, lipoproteínas, reclasificación, predicción del riesgo

APÉNDICE Pueden consultarse las tablas y figuras del suplemento en la versión online de este artículo.