

COMENTARIO EDITORIAL

Lipoproteína(a): ¿Factor de riesgo más allá del colesterol en mujeres?

Marcia M. Barbosa^a, Antonio Luiz P. Ribeiro^b, Maria do Carmo P. Nunes^b

En los últimos años hubo avances importantes en la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares (ECV). Pero, a pesar de estos avances y de las campañas desarrolladas por las sociedades internacionales, como la World Heart Federation, American Heart Association, Sociedad Interamericana de Cardiología, entre otras, para concientizar a la población sobre los factores de riesgo para las ECV, éstas siguen siendo la principal causa de muerte, tanto en hombres como en mujeres. Mucho se ha logrado, pero la tarea de disminuir los factores de riesgo es inmensa! Y las mujeres representan un capítulo aparte, ya que suelen tener más factores de riesgo, como hipertensión, diabetes, obesidad, etc. y también, en general, son menos representadas en los estudios que investigan ECV.

Las alteraciones lipídicas representan un importante factor de riesgo para las ECV. Hay 4 categorías clínicas de dislipemias: (i) aumento del colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad), (ii) bajos niveles de colesterol HDL (lipoproteína de alta densidad), (iii) triglicéridos elevados y (iv) lipoproteína(a) [Lp(a)] elevada. La cantidad de Lp(a) en el colesterol representa un 30-40% del total de Lp(a) y la medida del colesterol LDL incluye el colesterol de la Lp(a) (1).

Lp(a) está compuesta por una apolipoproteína (B) que contiene una partícula LDL-like, ligada por covalencia a una glicoproteína(a) *plasminógeno-like* [apo(a)] (2).

La apo(a) tiene su tamaño y polimorfismo determinados genéticamente y se relaciona inversamente con el tamaño de la Lp(a). Estudios aleatorizados mendelianos han demostrado que las variantes genéticas asociadas a Lp(a) elevada y apo(a) baja; están asociadas a una mayor prevalencia de enfermedad coronaria y estenosis aórtica calcificada (EAoC) (1).

La Lp(a) representa un factor de riesgo altamente prevalente para ECV y EAoC. Los niveles asociados a aterosclerosis generalmente son descritos como >30 mg/dl o >75 nmol/l (3), encontrándose en el 20%- 30% de la po-

blación (4,5). Pero aún se desconoce si los niveles de riesgo son diferentes entre etnias diversas. Más de 1 billón de personas en el mundo tienen niveles elevados de Lp(a).

La Lp(a) es un factor de riesgo para ECV, pero su control en prevención primaria y secundaria de recurrencia de eventos cardiovasculares, no está establecido. Estos y mucho otros interrogantes existen en el conocimiento de la fisiopatología, epidemiología como así también, en determinar si se debe tratar la Lp(a) elevada y de qué manera. Se desconoce si los niveles de Lp(a) que representan riesgo son diferentes para las ECV y la EAoC. Los niveles de Lp(a) en poblaciones de alto riesgo para ECV aún no han sido investigados (3).

Se están evaluando terapias específicas enfocadas en las ECV y EAoC, mediadas por la Lp(a), pero hay poco establecido en términos de descenso de sus niveles. No se sabe si poblaciones de alto riesgo de ECV se beneficiarían con terapias de disminución de los niveles de Lp(a). Tampoco está establecido si las dietas con bajos niveles de grasas saturadas y las estatinas pueden incrementar Lp(a), o el mecanismo por lo cuál la niacina disminuye sus niveles.

La evidencia proviene principalmente de estudios fisiopatológicos, genéticos y epidemiológicos que evalúan el valor real de las Lp(a) como factor de riesgo para las ECV y EAoC.

El estudio recientemente publicado por Cook *et al.* (6) evaluó el valor de la Lp(a) en la predicción de riesgo, y se enfocó en el estudio de las mujeres. Fueron evaluados 3 cohortes de mujeres: WHS (Women's Health Study -24558 mujeres), el WHI (Women's Health Initiative - 1815 mujeres) y hombres (5161) y mujeres (2569) del Estudio JUPITER (Justification for Use of Statins in Prevention).

Este estudio tuvo como objetivo evaluar la relación entre Lp(a) y el riesgo cardiovascular, acorde a los factores de riesgo tradicionales utilizados en las guías actuales. Además de estimar el valor de agregar Lp(a) a un modelo que incluye los marcadores de riesgo estableci-

^aHospital Socor, Belo Horizonte, Brasil; ^bHospital das Clínicas e Faculdade de Medicina, Universidade de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil

dos para ECV, también se valoró, mediante la medición estadística C, la mejora usando la discriminación integrada (IDI) y la mejora de la reclasificación neta (NRI), sea con NRI continuo o con puntos de corte de 5%, 10% y 20% de riesgo en 10 años. El modelo de predicción se desarrolló en un subgrupo del estudio WHS (2/3 de los participantes del estudio - n = 16.400), y fue validado en el tercio restante de los pacientes del estudio (n = 8,158), como un conjunto de datos de validación independiente. El modelo de predicción también se probó en otras 2 cohortes (WHI y mujeres del estudio JUPITER). Posteriormente, se realizó una muestra comparativa de hombres del estudio JUPITER.

Los resultados demuestran una interacción constante entre el colesterol Lp(a) y la ECV entre las mujeres inscritas en los estudios WHI y WHS que tenían concentraciones de Lp(a) > 50 mg / dl y colesterol total > 220 mg / dl. *Spline plot* para Lp(a) y ECV en las mujeres del estudio WHS mostró que el riesgo parece aumentar en mujeres con niveles de Lp(a) ≥ 50 mg/dl, pero solo entre aquellas con colesterol total alto. Sin embargo, se encontró una fuerte asociación de Lp(a) con ECV entre hombres con niveles bajos de colesterol total en el estudio JUPITER. Aunque hubo una mejora significativa (0,007 en la estadística C) cuando se agregó la Lp(a) a los modelos que incluyen los factores de riesgo cardiovascular tradicionales (variables de Reynolds o ACC / AHA), no hubo mejoría en la reclasificación. Los valores para el NRI categórico fueron negativos y no fueron significativos para el NRI continuo y la IDI.

Este estudio es un ejemplo importante del valor de los nuevos métodos para evaluar el valor pronóstico de los nuevos factores en la predicción del riesgo (7).

Más que una relación significativa con el resultado, un nuevo factor de riesgo relevante debería mejorar la reclasificación de los pacientes, es decir, permitir la clasificación correcta de aquellos que presentaron el marcador [elevación de Lp(a)] como individuos de alto riesgo, y aquellos que no tuvieran el marcador como de bajo riesgo. Se han desarrollado nuevas métricas, como la NRI y la IDI, para probar esta capacidad de reclasificación y ellas deben ser usadas para decidir si se debe agregar o no un nuevo factor de riesgo a un puntaje de riesgo establecido. Por lo tanto, la utilidad clínica de incluir la Lp(a) como un nuevo marcador de riesgo para la ECV parece ser cuestionable (8). Los hallazgos de Cook *et al.* (6) demostraron que agregar la Lp(a) conduce a una mejora mínima en el modelo de predicción sobre la proporcionada por los marcadores de riesgo establecidos, utilizando las covariables en la puntuación de riesgo de Reynolds (9) y del modelo del ACC/AHA (10). Así, en una población de bajo riesgo, la evaluación de Lp(a) no parece cambiar el riesgo individual lo suficiente como para mover a los pacientes a través de un límite de riesgo crítico y, por lo tanto, cambiar la terapia recomendada. Así, el uso de Lp(a) en la predicción del riesgo tiene un valor limitado, al menos en mujeres de menor riesgo candidatas a prevención primaria.

AGRADECIMIENTO. Al Dr Gonzalo Pérez, Argentina, por la corrección minuciosa del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- Rosenson RS, Marcovina MS. Refining Lipoprotein(a) Associated Cardiovascular Risk in Women. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:297-9
- Sotirios Tsimikas. A Test in Context: Lipoprotein(a). Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:692-711.
- Tsimikas S, Fazio S, Ferdinand KC, Ginsberg HN, Koschinsky ML, Marcovina SM, et al. NHLBI Working Group Recommendations to Reduce Lipoprotein(a)-Mediated Risk of Cardiovascular Disease and Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:177-92.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844-53.
- Varvel S, McConnell JP, Tsimikas S. Prevalence of elevated Lp(a) mass levels and patient thresholds in 532 359 patients in the United States. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36:2239-45.
- Cook NR, Mora S, Ridker PM. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk Prediction Among Women. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:177-92.
- Cook NR, Ridker PM. Advances in measuring the effect of individual predictors of cardiovascular risk: the role of reclassification measures. *Ann Intern Med*. 2009 Jun 2;150(11):795-802.
- Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MS, Go AS, Harrell FE Jr, Hong Y, Howard BV, Howard VJ, Hsue PY, Kramer CM, McConnell JP, Normand SL, O'Donnell CJ, Smith SC Jr, Wilson PW; American Heart Association Expert Panel on Subclinical Atherosclerotic Diseases and Emerging Risk Factors and the Stroke Council. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2009 May 5;119(17):2408-16.
- 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.
- 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.