

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

# La lipoproteína (a) y los antecedentes familiares predicen el riesgo de enfermedad cardiovascular



Anurag Mehta, MD,<sup>a</sup> Salim S. Virani, MD, PhD,<sup>b,c</sup> Colby R. Ayers, MS,<sup>d,e</sup> Wensheng Sun, MPH, MS,<sup>b</sup> Ron C. Hoogeveen, PhD,<sup>b</sup> Anand Rohatgi, MD, MHSc,<sup>d</sup> Jarett D. Berry, MD, MS,<sup>d</sup> Parag H. Joshi, MD, MHS,<sup>d</sup> Christie M. Ballantyne, MD,<sup>b</sup> Amit Khera, MD, MSc<sup>d</sup>

## RESUMEN

**ANTECEDENTES** Tanto la lipoproteína (a) (Lp[a]) elevada como los antecedentes familiares (AFam) de enfermedad coronaria (EC) se asocian a un riesgo cardiovascular, y la Lp(a) se determina a menudo en los pacientes con AFam.

**OBJETIVOS** El objetivo de este estudio fue determinar la asociación independiente y conjunta de la Lp(a) y los AFam con la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) y la EC en individuos asintomáticos.

**MÉTODOS** Se determinaron la Lp(a) en plasma y los AFam en 2 cohortes. La Lp(a) elevada se definió como un valor situado en el quintil más alto específico de cada raza. Se determinaron las asociaciones independientes y la asociación conjunta de la Lp(a) y los AFam con el riesgo mediante el empleo de modelos de regresión de Cox ajustados respecto a los factores de riesgo cardiovascular.

**RESULTADOS** En un total de 12.149 participantes en el estudio ARIC (*Atherosclerosis Risk In Communities*) (54 años, 56% mujeres, 23% negros, 44% con AFam), se observaron 3114 eventos de ECVA durante 21 años de seguimiento. Se identificó una asociación independiente de los AFam y de la Lp(a) elevada con la ECVA (*hazard ratio* [HR]: 1,17, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,09 a 1,26 y HR: 1,25; IC del 95%: 1,12 a 1,40, respectivamente), y no hubo una interacción entre Lp(a) y AFam ( $p = 0,75$ ). En comparación con los individuos sin AFam y sin elevación de la Lp(a), los que tenían o bien una Lp(a) elevada o bien AFam mostraban un riesgo superior de ECVA, mientras que los que presentaban ambos factores eran los que tenían un riesgo más elevado (HR: 1,43; IC del 95%: 1,27 a 1,62). Se obtuvieron resultados similares por lo que respecta al riesgo de EC en el ARIC, en los análisis estratificados según la presencia de AFam precoces, y en una cohorte independiente, la del estudio DHS (*Dallas Heart Study*). La presencia conjunta de una Lp(a) elevada y AFam comportó una mayor mejora en los índices de reclasificación y de discriminación del riesgo de ECVA y de EC, en comparación con lo obtenido con cada marcador por sí solo.

**CONCLUSIONES** La Lp(a) en plasma elevada y los AFam muestran asociaciones independientes y una asociación conjunta aditiva con el riesgo cardiovascular y pueden ser útiles, conjuntamente, para orientar las decisiones de tratamiento de prevención primaria. (J Am Coll Cardiol 2020;76:781-93) © 2020 American College of Cardiology Foundation.



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

<sup>a</sup>Emory Clinical Cardiovascular Research Institute, Division of Cardiology, Department of Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia; <sup>b</sup>Section of Cardiovascular Research, Department of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, Texas; <sup>c</sup>Section of Cardiology, Michael E. DeBakey Veterans Affairs Medical Center, Houston, Texas; <sup>d</sup>Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas; y <sup>e</sup>Department of Clinical Sciences, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas. El estudio ARIC ha sido financiado en su totalidad o en parte con fondos federales del *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI), *National Institutes of Health* (NIH), Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos (HHSN268201700001I, HHSN268201700002I,

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

**AFam** = antecedentes familiares

**apo(a)** = apolipoproteína (a)

**EC** = enfermedad coronaria

**ECVA** = enfermedad cardiovascular aterosclerótica

**HR** = *hazard ratio*

**IC** = intervalo de confianza

**IM** = infarto de miocardio

**LDL** = lipoproteínas de baja densidad

**Lp(a)** = lipoproteína (a)

La lipoproteína (a) (Lp[a]) es una lipoproteína aterógena formada por una lipoproteína de baja densidad (LDL) y una glicoproteína específica, la apolipoproteína (a) (apo[a]), que está ligada a una sola molécula de apolipoproteína B-100 de la porción de LDL (1). Los niveles circulantes de Lp(a) son determinados principalmente por factores hereditarios, que incluyen diversas diferencias en el locus del gen *LPA* (1). A lo largo de la última década, varios estudios de aleatorización mendeliana y de asociación de genoma completo han establecido que la Lp(a)

es un factor de riesgo independiente y probablemente causal para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) (2-6). De igual modo, los antecedentes familiares (AFam) de enfermedad coronaria (EC) son otro factor de riesgo con una asociación independiente con el riesgo de ECVA en las personas asintomáticas, y reflejan una predisposición a la enfermedad cardiovascular asociada a factores hereditarios y de entorno común (7). En la práctica clínica, la Lp(a) se determina con frecuencia en las personas con AFam de EC.

La guía conjunta de múltiples sociedades médicas de Estados Unidos de 2018 sobre el tratamiento del colesterol identifica a la Lp(a) elevada como un factor «potenciador del riesgo» durante la conversación entre clínico y paciente respecto a la decisión de iniciar un tratamiento con estatinas para la prevención primaria de la ECVA (8). La guía de la *European Society of Cardiology* y la *European Atherosclerosis Society* de 2019 sobre la dislipidemia re-

comienda contemplar la posible conveniencia de una determinación de la Lp(a) en plasma para reclasificar el riesgo en las personas que presentan un riesgo de ECVA entre moderado y alto, y determinarla como mínimo una vez a lo largo de la vida para identificar a las personas con concentraciones muy elevadas (> 180 mg/dl) (9). Además, tanto la guía europea como la estadounidense recomiendan la determinación de la Lp(a) en plasma en las personas con AFam (9,10).

La asociación de estos 2 marcadores de riesgo cardiovascular no tradicionales con el riesgo de ECVA está claramente establecida, pero no está clara cuál es su asociación independiente y conjunta con el riesgo a largo plazo. Con objeto de abordar esta laguna en el conocimiento, el objetivo de este estudio fue determinar la asociación independiente y conjunta de la concentración plasmática elevada de Lp(a) y los AFam con la incidencia de eventos de ECVA y de EC en los participantes asintomáticos de 2 estudios de cohorte estadounidenses, multiétnicos, de base poblacional: el estudio ARIC (*Atherosclerosis Risk In Communities*) y el estudio DHS (*Dallas Heart Study*). Nuestra hipótesis fue que la concentración elevada de Lp(a) y los AFam tenían una asociación independiente y también una asociación conjunta aditiva con el riesgo cardiovascular.

## MÉTODOS

Este estudio cumple lo establecido en la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética de investigación del *University of Texas Southwestern Medical Center*

HHSN268201700003I, HHSN268201700005I y HHSN268201700004I). El *Dallas Heart Study* fue financiado por la *Donald W. Reynolds Foundation* y contó con el apoyo parcial del *National Center for Advancing Translational Sciences* de los NIH (UL1TR001105). El Dr. Mehta ha recibido subvenciones de la *American Heart Association* (sin relación con el trabajo presentado). El Dr. Virani ha recibido subvenciones del Departamento de Asuntos de los Veteranos de los Estados Unidos, la *World Heart Federation* y la *Tahir and Jooma Family*; ha recibido honorarios del *American College of Cardiology*; y forma parte del comité directivo del registro PALM (*Patient and Provider Assessment of Lipid Management*) del *Duke Clinical Research Institute* (sin relación con el trabajo presentado). El Dr. Ayers ha recibido pagos personales de los NIH (sin relación con el trabajo presentado). El Dr. Hoogeveen ha recibido subvenciones y pagos personales de Denka Seiken (durante la realización del estudio). El Dr. Rohatgi ha recibido subvenciones de NIH/NHLBI, la *American Heart Association* y Merck; y ha recibido pagos personales de HDL Diagnostics y CSL Limited (sin relación con el trabajo presentado). El Dr. Berry ha recibido pagos personales de AstraZeneca y Roche; y ha recibido subvenciones del NHBLI y Abbott (sin relación con el trabajo presentado). El Dr. Joshi ha recibido subvenciones de la *American Heart Association* y Novo Nordisk; ha recibido pagos personales y apoyo no económico de Regeneron; ha recibido pagos personales de Bayer; posee acciones del Global Genomic Group; y ha recibido apoyo no económico de GlaxoSmithKline, Sanofi, AstraZeneca y Pfizer (sin relación con el trabajo presentado). El Dr. Ballantyne ha recibido subvenciones del NIH (durante la realización del estudio); ha recibido subvenciones y pagos personales de Abbott Diagnostic, Amgen, Esperion, Novartis, Regeneron, Roche Diagnostic y Akcea; ha recibido pagos personales de AstraZeneca, Amarin, Matinas BioPharma, Merck, Sanofi-Synthelabo, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Denka Seiken, Intercept, Janssen, Corvidia y Arrowhead; ha recibido subvenciones del NIH, la *American Heart Association* y la *American Diabetes Association* (sin relación con el trabajo presentado); y tiene una patente provisional (61721475), «Biomarkers to Improve Prediction of Heart Failure Risk» presentada por el Baylor College of Medicine y Roche (pendiente). Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en la página de instrucciones para autores de JACC.

Original recibido el 10 de junio de 2020; aceptado el 12 de junio de 2020.

(STU 122017-032). Tanto el estudio ARIC como el estudio DHS fueron aprobados por los respectivos comités de ética de investigación de los correspondientes centros de coordinación, así como los de cada uno de los centros de aplicación sobre el terreno y otros organismos centrales. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito en el momento de la inclusión.

**POBLACIÓN EN ESTUDIO.** El diseño de los estudios ARIC y DHS se ha publicado ya con anterioridad (11,12). Estas cohortes de estudio se describen detalladamente en el apéndice del suplemento. Para el presente análisis, incluimos a los participantes en los estudios ARIC y DHS que no presentaban ninguna enfermedad cardiovascular prevalente y para los que se dispuso de información relativa a la concentración plasmática de Lp(a), los AFam de EC, los factores de riesgo cardiovascular y los eventos de ECVA validados («adjudicados») durante el seguimiento. La muestra de estudio final la formaron 12.149 participantes del ARIC y 2756 del DHS. Los participantes en los que se perdió el seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2016 en el ARIC y hasta el 31 de diciembre de 2012 en el DHS fueron censurados para los análisis de la supervivencia.

**DETERMINACIONES DE LIPOPROTEÍNAS.** Las determinaciones de las lipoproteínas se realizaron con muestras de sangre obtenidas en ayunas en ambos estudios, y se utilizaron ensayos enzimáticos para la medición en suero del colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de alta densidad y los triglicéridos (12,13). La concentración de colesterol LDL se calculó con el empleo de la ecuación de Friedewald tanto en el estudio ARIC como en el estudio DHS (12,13).

El componente apo(a) de la Lp(a) contiene un número variable de repeticiones kringle IV tipo 2 que pueden afectar a las concentraciones plasmáticas de Lp(a) y al tamaño de la isoforma de apo(a) (14,15). Los investigadores del estudio ARIC realizaron determinaciones de las concentraciones plasmáticas de Lp(a) en la visita 1 del ARIC (valores indicados en miligramos por decilitro) utilizando un ensayo sensible a las repeticiones kringle IV tipo 2 (16). Estos valores fueron confirmados posteriormente, unos 9 años más tarde en la visita 4 del estudio ARIC (1996 a 1998) con el empleo de un ensayo inmuno-turbidimétrico automático que no es sensible a las repeticiones kringle IV tipo 2 (Denka Seiken, Tokio, Japón) (17). Para el presente análisis, utilizamos los valores de Lp(a) obtenidos en la visita 1, que se estandarizaron con el empleo de una ecuación de conversión basada en la comparación de las muestras de la visita 1 evaluadas con los 2 métodos de análisis (visita 1 y visita 4) en 100 muestras de la distribución total de Lp(a). Se observó una correlación excelente ( $r$  de Pearson = 0,88) entre las determinaciones obtenidas con los dos métodos de ensa-

yo, sin que hubiera indicios de un sesgo sistemático en valores altos o bajos de la Lp(a), tal como se ha descrito con anterioridad (4). Llevamos a cabo también análisis de sensibilidad con el empleo de las concentraciones de Lp(a) determinadas en la visita 4. Las concentraciones plasmáticas de Lp(a) de los participantes en el estudio DHS (presentadas en nanomoles por litro) se determinaron en el momento de la inclusión con el empleo de un ensayo de inmunoadsorción enzimática (ELISA) que tampoco era sensible al tamaño de la apo(a) (18).

**AFAM DE EC.** Los antecedentes de infarto de miocardio (IM) en los progenitores a cualquier edad se evaluaron en la visita 1 del estudio ARIC mediante lo referido por los propios participantes y se designan como AFam en este análisis (11). En el ARIC, los AFam precoces se definieron como una edad paterna < 55 años o una edad materna < 60 años en el momento del diagnóstico del IM (19). No se dispuso de datos relativos a los AFam prematuros en 685 de los participantes en el estudio ARIC (5,6%), y estos individuos fueron excluidos de los análisis en los que los AFam prematuros constituían una variable independiente o una covariable. En el estudio DHS, los AFam se evaluaron mediante un cuestionario especificado *a priori* (20). Sin embargo, los investigadores del estudio DHS definieron los AFam como la presencia de antecedentes de IM en cualquier familiar de primer grado y los AFam prematuros como un IM aparecido antes de los 50 años de edad en un familiar de primer grado de sexo masculino o antes de los 55 años en un familiar de primer grado de sexo femenino (20). Se dispuso de datos relativos a los AFam prematuros en todos los participantes en el estudio DHS.

**RESULTADOS CARDIOVASCULARES.** Los resultados de interés para este análisis fueron el tiempo transcurrido hasta el primer evento de ECVA y el tiempo transcurrido hasta el primer evento de EC. La ECVA incidente se definió como la primera aparición de un evento de muerte coronaria, IM no mortal o ictus (mortal o no mortal), mientras que la EC incidente se definió como la primera aparición de un evento de muerte coronaria o IM no mortal en las cohortes de los dos estudios. Los métodos utilizados en los estudios ARIC y DHS para la evaluación de los eventos de ECVA y de EC se han publicado con anterioridad y se describen en el apéndice del suplemento. El período medio de seguimiento para la ECVA incidente fue de  $21,1 \pm 8,5$  años en el estudio ARIC y de  $10,9 \pm 1,9$  años en el estudio DHS.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO.** Se describieron las características iniciales de los participantes en el estudio ARIC en relación con los AFam, los AFam prematuros y las concentraciones plasmáticas de Lp(a). Las variables cualitativas se presentan en forma de número (proporción) y las

variables continuas en forma de media  $\pm$  DE o mediana (rango intercuartílico), según la distribución de la variable. Las variables cualitativas se compararon con la prueba de  $\chi^2$ , y las variables continuas se compararon con el empleo de prueba de t de Student para datos no emparejados o la prueba de la U de Mann-Whitney según cuál fuera la distribución de la variable, y utilizando la prueba de Kruskal-Wallis para los distintos niveles de Lp(a). En ambos estudios, las concentraciones plasmáticas de Lp(a) se estratificaron en quintiles ya que un análisis previo clave del estudio ARIC mostró que las personas negras y blancas con concentraciones de Lp(a) situadas en el quintil más alto presentan un aumento del riesgo de incidencia de eventos cardiovasculares (4). Dadas las diferencias raciales bien conocidas en las concentraciones plasmáticas de Lp(a) (1), estratificamos a los participantes en el estudio ARIC en quintiles de Lp(a) específicos para el sexo. En el estudio DHS se utilizó una estratificación similar.

La asociación independiente entre los quintiles de Lp(a) específicos de la raza y el tiempo transcurrido hasta el primer evento de ECVA o EC se evaluó con el empleo de modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox en el estudio ARIC y el estudio DHS por separado. En estos modelos se utilizaron ajustes para las variables de edad, sexo, raza, diabetes, tabaquismo, presión arterial sistólica, tratamiento con antihipertensivos, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos, índice de masa corporal y tratamiento con estatinas en la situación inicial. Los AFam y los AFam prematuros se añadieron como covariables en 2 modelos diferentes, y se evaluó la interacción entre el nivel multiplicativo de Lp(a) específico para la raza (quintil 5 frente a quintiles 1 a 4) y los AFam y la interacción entre el nivel de Lp(a) específico para la raza y los AFam prematuros en cuanto a los eventos de ECVA y de EC. Para evaluar la asociación conjunta de la Lp(a) elevada y los AFam (o los AFam prematuros) con el riesgo de ECVA y de EC, se dividió a los participantes en los estudios ARIC y DHS por separado en 4 grupos mutuamente excluyentes: grupo 1, con AFam positivo y una concentración elevada de Lp(a) específica para la raza (definida como la del quintil 5); grupo 2, con AFam positivos y una concentración no elevada de Lp(a) específica para la raza (definida como la de los quintiles 1 a 4); grupo 3, con AFam negativos y una concentración elevada de Lp(a) específica para la raza; y grupo 4, con AFam negativos y una concentración no elevada de Lp(a) específica para la raza (grupo de referencia). Se establecieron grupos similares con el empleo de los datos de AFam prematuros. La incidencia acumulada de eventos de ECVA y de EC en estos 4 grupos se estudió con el método de Kaplan-Meier. Además, se evaluó la asociación conjunta de la concentración de Lp(a) elevada y los AFam (o los AFam precoces) con el riesgo de ECVA y

de EC utilizando modelos de Cox ajustados respecto a las covariables antes mencionadas. Se evaluó la mejora en la reclasificación y la discriminación del riesgo cardiovascular con la Lp(a) elevada, los AFam y los AFam precoces mediante el cálculo continuo de la mejora de reclasificación neta, el índice de discriminación integrado y el cambio del estadígrafo C. El modelo inicial en estos análisis fue el de las covariables utilizadas en los modelos de Cox.

Llevamos a cabo 3 análisis de sensibilidad para evaluar con mayor detalle la asociación conjunta de la Lp(a) y los AFam con el riesgo cardiovascular en el estudio ARIC. En primer lugar, se estudió la asociación conjunta ajustada de la concentración elevada de Lp(a) y los AFam prematuros con el riesgo cardiovascular, estableciendo como concentración «elevada» de la Lp(a) el nivel  $\geq 50$  mg/dl. Se optó por el empleo de los AFam precoces y la Lp(a)  $\geq 50$  mg/dl ya que tanto la guía estadounidense como la europea recomiendan determinar la Lp(a) en presencia de AFam precoces (9,10), y en las guías de los Estados Unidos se ha establecido un nivel de Lp(a)  $\geq 50$  mg/dl como factor potenciador del riesgo de ECVA (8). En segundo lugar, reemplazamos la concentración de colesterol total por la de «colesterol total ajustado según el colesterol de Lp(a)» en los modelos de Cox, restando un 30% de la masa de Lp(a) del participante del nivel de colesterol total. Este análisis se realizó para tener en cuenta la medición conjunta del colesterol de Lp(a) en las mediciones del colesterol total, y se optó por una corrección del 30% porque se ha calculado que el contenido medio de colesterol de la Lp(a) es de aproximadamente un 30% de la masa total de Lp(a) (21, 22). Por último, utilizamos las concentraciones de Lp(a) de la visita 4 para realizar análisis de supervivencia tras la exclusión de los participantes que sufrieron eventos de ECVA entre las visitas 1 y 4. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SAS versión 9.4 (SAS, Cary, North Carolina, Estados Unidos). Un valor de  $p < 0,05$  bilateral se consideró indicativo de una significación estadística.

## RESULTADOS

**CARACTERÍSTICAS BASALES.** La media de edad de los participantes en el estudio ARIC fue de  $53,9 \pm 5,7$  años, un 56,1% fueron mujeres, un 76,8% fueron blancos, un 22,9% fueron negros, un 44,4% tenían AFam y un 9,8% tenían AFam precoces (tablas 1 y 2). Los participantes con AFam tenían una edad ligeramente superior, eran con más frecuencia mujeres y de raza blanca, era más frecuente que tomaran antihipertensivos y tenían unos perfiles lipídicos desfavorables en comparación con los participantes sin AFam (tabla 1). Se observó una tendencia similar cuando se estratificó la cohorte según los AFam precoces, aparte de la observación de que los participantes con AFam precoces eran de una edad ligeramente inferior a la

**TABLA 1** Características iniciales del riesgo de aterosclerosis en los participantes en estudios de comunidades estratificados según los AFam y la enfermedad coronaria

	Todos los participantes (N = 12.149)	AFam - (n = 6752)	AFam + (n = 5397)	Valor de p
Edad, años	53,9 ± 5,7	53,7 ± 5,8	54,1 ± 5,7	< 0,001
Mujeres	6811 (56,1)	3680 (54,5)	3131 (58,0)	< 0,001
Blancos	9326 (76,8)	4943 (73,2)	4383 (81,2)	< 0,001
Negros	2785 (22,9)	1782 (26,4)	1003 (18,6)	< 0,001
PA sistólica, mm Hg	120,5 ± 18,3	120,3 ± 18,5	120,7 ± 18,0	0,094
PA diastólica, mm Hg	73,4 ± 11,0	73,5 ± 11,1	73,3 ± 10,9	0,533
Tratamiento con antihipertensivos	2964 (24,4)	1505 (22,3)	1459 (27,1)	< 0,001
Diabetes	1188 (9,8)	632 (9,4)	556 (10,3)	0,085
Tabaquismo	6878 (56,6)	3784 (56,1)	3094 (57,4)	0,156
Colesterol total, mg/dl	214,5 ± 41,7	212,3 ± 41,1	217,2 ± 42,3	< 0,001
Colesterol HDL, mg/dl	52,2 ± 17,0	52,7 ± 17,2	51,7 ± 16,9	0,001
Triglicéridos, mg/dl	108,0 (78,0-153,0)	105,0 (76,0-149,0)	111,0 (80,0-160,0)	< 0,001
Colesterol LDL, mg/dl	137,1 ± 39,1	135,2 ± 38,6	139,5 ± 39,6	< 0,001
Tratamiento con estatinas	58 (0,5)	29 (0,4)	29 (0,5)	0,428
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	27,4 ± 5,2	27,3 ± 5,1	27,5 ± 5,2	0,207
Lp(a), mg/dl	7,7 (2,9-18,7)	7,6 (2,8-18,4)	7,8 (2,9-19,2)	0,139

Los valores corresponden a media ± DE, n (%), o mediana (rango intercuartílico). Para convertir los valores de colesterol total, colesterol HDL y colesterol LDL a milimoles por litro, dividir por 38,67 y para convertir los valores de los triglicéridos dividir por 88,57. Los valores en **negrita** indican una diferencia estadísticamente significativa (p < 0,05).  
PA = presión arterial; AFam = antecedentes familiares; HDL = lipoproteínas de alta densidad; LDL = lipoproteínas de baja densidad; Lp(a) = lipoproteína (a).

de los participantes sin AFam precoces (tabla 2). Es de destacar que las concentraciones plasmáticas de Lp(a) en los participantes con AFam o con AFam precoces no mostraron diferencias significativas respecto a las de los participantes sin AFam o AFam precoces, respectivamente (tablas 1 y 2). Al estratificar a los participantes según los quintiles de Lp(a) específicos para la raza, hubo una tendencia a un porcentaje creciente de mujeres; un porcentaje decreciente de fumadores; un aumento de la edad, las concentraciones de colesterol total, de lipoproteínas de alta densidad y de LDL; y una disminución de la presión arterial diastólica y de la concentración de triglicéridos (tabla 3). Dado el diseño del estudio, la composición racial de los participantes fue similar, y las concentraciones de Lp(a) aumentaron en los 5 grupos sucesivos (tabla 3). Los participantes blancos con una Lp(a) > 17,92 mg/dl y los participantes negros con una Lp(a) > 31,98 mg/dl se encontraban en el grupo del quinto quintil. Es importante señalar que la proporción de participantes con AFam y con AFam precoces aumentó en los sucesivos quintiles de Lp(a) específicos de la raza (tabla 3).

Los participantes en el estudio DHS fueron de menor edad, con una media de 43,6 ± 9,9 años, un 56,8% fueron mujeres, un 32,1% fueron blancos, un 49,6% negros, un 16,1% hispanos, un 31,1% tenían AFam y un 10,1% tenían AFam precoces. Las características iniciales de los participantes en el estudio DHS se indican en las tablas 1A y 1B del suplemento.

**ASOCIACIÓN INDEPENDIENTE DE LA Lp(A) Y DE LOS AFAM CON LOS EVENTOS CARDIOVASCULARES.** Se produjo un total de 3114 primeros eventos de ECVA y

2283 primeros eventos de EC durante el seguimiento en los participantes en el estudio ARIC. En un modelo de Cox con ajuste multivariante, los AFam y la concentración de Lp(a) elevada (quintil 5 específico para la raza) mostraron una asociación con un aumento del 17% y el 25% en el riesgo de ECVA, respectivamente (hazard ratio [HR]: 1,17, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,09 a 1,26; p < 0,001; y HR: 1,25; IC del 95%: 1,12 a 1,40; p < 0,001,

**TABLA 2** Características iniciales de los participantes en el estudio ARIC estratificados según los AFam precoces y la enfermedad coronaria

	AFam precoces - (n = 10.339)	AFam precoces + (n = 1125)	Valor de p
Edad, años	53,9 ± 5,8	53,1 ± 5,5	< 0,001
Mujeres	5713 (55,3)	669 (59,5)	0,007
Blancos	7891 (76,3)	981 (87,2)	< 0,001
Negros	2413 (23,3)	142 (12,6)	< 0,001
PA sistólica, mm Hg	120,3 ± 18,3	120,8 ± 18,2	0,539
PA diastólica, mm Hg	73,3 ± 11,0	73,7 ± 10,9	0,164
Tratamiento con antihipertensivos	2453 (23,7)	318 (28,3)	0,001
Diabetes	984 (9,5)	119 (10,6)	0,242
Tabaquismo	5823 (56,3)	662 (58,9)	0,099
Colesterol total, mg/dl	213,5 ± 41,7	218,8 ± 40,7	< 0,001
Colesterol HDL, mg/dl	52,3 ± 17,1	51,5 ± 16,5	0,178
Triglicéridos, mg/dl	107,0 (77,0-152,0)	112,0 (82,0-165,0)	< 0,001
Colesterol LDL, mg/dl	136,2 ± 39,0	140,6 ± 38,2	< 0,001
Tratamiento con estatinas	51 (0,5)	5 (0,5)	1,000
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	27,4 ± 5,1	27,4 ± 5,2	0,573
Lp(a), mg/dl	7,7 (2,8-18,5)	7,4 (2,7-19,0)	0,433

Los valores corresponden a media ± DE, n (%), o mediana (rango intercuartílico). Para convertir los valores de colesterol total, colesterol HDL y colesterol LDL a milimoles por litro, dividir por 38,67 y para convertir los valores de los triglicéridos dividir por 88,57. Los valores en **negrita** indican una diferencia estadísticamente significativa (p < 0,05).  
Abreviaturas como en la tabla 1.

**TABLA 3** Características iniciales de los participantes en el estudio ARIC estratificados según los valores de Lp(a) específicos para la raza

	Quintil 1 (n = 2506)	Quintil 2 (n = 2400)	Quintil 3 (n = 2381)	Quintil 4 (n = 2431)	Quintil 5 (n = 2431)	Valor de p
Edad, años	53,6 ± 5,7	53,7 ± 5,7	54,0 ± 5,7	54,0 ± 5,8	54,1 ± 5,7	<b>0,002</b>
Mujeres	1300 (51,9)	1292 (53,8)	1293 (54,3)	1420 (58,4)	1506 (61,9)	<b>&lt; 0,001</b>
Blancos*	1935 (77,2)	1840 (76,7)	1823 (76,6)	1860 (76,5)	1868 (76,8)	
Negros*	565 (22,6)	551 (23,0)	250 (23,1)	563 (23,2)	556 (22,9)	
PA sistólica, mm Hg	121,0 ± 17,7	119,7 ± 17,9	120,4 ± 18,0	120,7 ± 19,0	120,5 ± 18,7	0,433
PA diastólica, mm Hg	73,8 ± 10,5	73,4 ± 10,9	73,5 ± 11,1	73,2 ± 11,2	73,1 ± 11,3	<b>0,024</b>
Tratamiento con antihipertensivos	614 (24,5)	557 (23,2)	554 (23,3)	598 (24,6)	641 (26,4)	0,065
Diabetes	265 (10,6)	231 (9,6)	222 (9,3)	236 (9,7)	234 (9,7)	0,329
Tabaquismo	1437 (57,3)	1405 (58,6)	1355 (56,9)	1349 (55,5)	1332 (54,8)	<b>0,011</b>
Colesterol total, mg/dl	206,1 ± 41,3	209,0 ± 39,9	213,4 ± 40,9	217,6 ± 41,7	226,5 ± 41,7	<b>&lt; 0,001</b>
Colesterol HDL, mg/dl	51,3 ± 18,2	52,1 ± 16,9	51,9 ± 16,5	52,2 ± 16,3	53,6 ± 17,3	<b>&lt; 0,001</b>
Triglicéridos, mg/dl	114,0 (79,0-170,0)	108,0 (77,0-152,0)	107,0 (78,0-148,0)	104,0 (77,0-149,0)	107,0 (78,0-150,0)	<b>&lt; 0,001</b>
Colesterol LDL, mg/dl	127,8 ± 38,5	131,4 ± 37,3	137,0 ± 38,0	141,2 ± 39,4	148,1 ± 38,9	<b>&lt; 0,001</b>
Tratamiento con estatinas	12 (0,5)	9 (0,4)	13 (0,6)	7 (0,3)	17 (0,7)	0,434
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	27,3 ± 4,9	27,2 ± 5,1	27,5 ± 5,3	27,6 ± 5,2	27,4 ± 5,3	0,328
AFam de EC	1067 (42,6)	1027 (42,8)	1004 (42,2)	1113 (45,8)	1186 (48,8)	<b>&lt; 0,001</b>
AFam precoces	238 (10,0)	205 (9,0)	190 (8,5)	231 (10,1)	261 (11,5)	<b>0,048</b>
Lp(a), mg/dlt†						<b>&lt; 0,001</b>
Negros	0,02-7,97	8,11-13,55	13,68-20,71	20,84-31,85	31,98-107,56	
Blancos	0,02-1,88	2,01-4,00	1,13-7,85	9,98-17,79	17,92-105,84	

Los valores corresponden a media ± DE, n (%), o mediana (rango intercuartílico). Para convertir los valores de colesterol total, colesterol HDL y colesterol LDL a milimoles por litro, dividir por 38,67 y para convertir los valores de los triglicéridos dividir por 88,57. Los valores en **negrita** indican una diferencia estadísticamente significativa (p < 0,05). \* No se analizaron las diferencias en la distribución racial en los distintos quintiles de Lp(a), ya que los quintiles son específicos para cada raza. † Se indica el rango de concentraciones plasmáticas de Lp(a) específico de la raza.

EC = enfermedad coronaria; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

respectivamente) (tabla 2 del suplemento). De igual modo, se observó un aumento del 31% y del 27% en el riesgo de EC con los AFam y la concentración de Lp(a) elevada (HR: 1,31; IC del 95%: 1,20 a 1,42; p < 0,001; y HR: 1,27; IC del 95%: 1,12 a 1,45; p < 0,001, respectivamente) (tabla 2 del suplemento). En otros modelos de Cox aparte, los AFam precoces mostraron una asociación independiente con un aumento del 25% y el 43% en el riesgo de ECVA y de EC, respectivamente (HR: 1,25; IC del 95%: 1,11 a 1,41; p < 0,001; y HR: 1,43; IC del 95%: 1,26 a 1,63; p < 0,001, respectivamente).

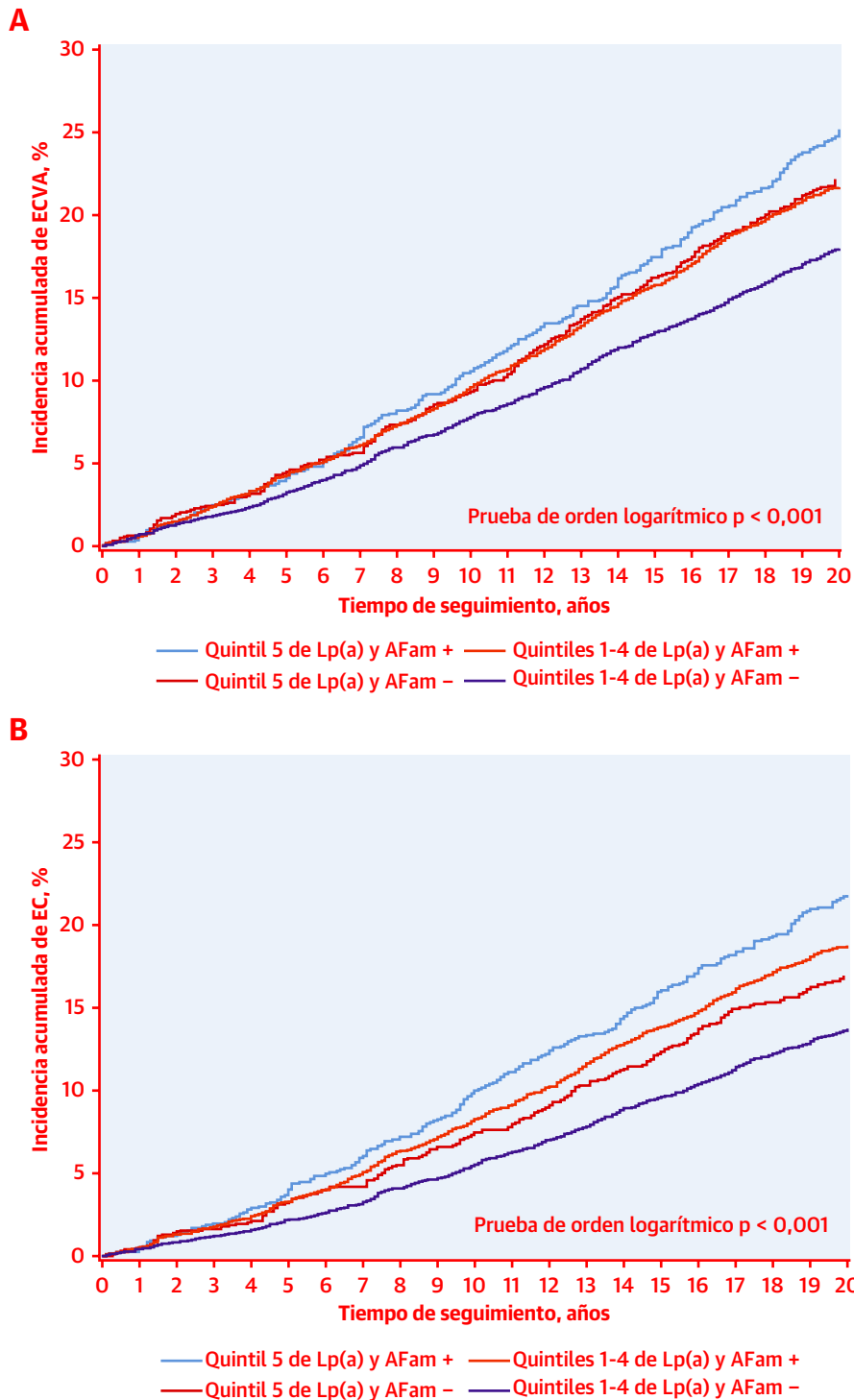
En los participantes en el estudio DHS, se observaron 161 primeros eventos de ECVA y 73 primeros eventos de EC durante el seguimiento. Los AFam mostraron una asociación independiente con los eventos de ECVA (HR: 1,65; IC del 95%: 1,19 a 2,28; p = 0,002), mientras que la Lp(a) elevada presentó una asociación nominal (HR: 1,64; IC del 95%: 0,96 a 2,80, p = 0,069). En otro modelo aparte, los AFam precoces presentaron también una asociación nominal con la ECVA (HR: 1,49; IC del 95%: 0,97 a 2,29, p = 0,069). En cambio, la Lp(a) elevada (HR: 3,37; IC del 95%: 1,41 a 8,06; p = 0,006) y los AFam (HR: 2,18; IC del 95%: 1,35 a 3,52; p = 0,001) presentaron asociaciones independientes con los eventos de EC. De igual modo, en un modelo aparte, los AFam precoces mostraron también una asociación independiente con el riesgo de EC (HR: 2,12; IC del 95%: 1,19 a 3,78, p = 0,011).

### ASOCIACIÓN CONJUNTA DE LA Lp(A) Y LOS AFAM CON LOS EVENTOS CARDIOVASCULARES.

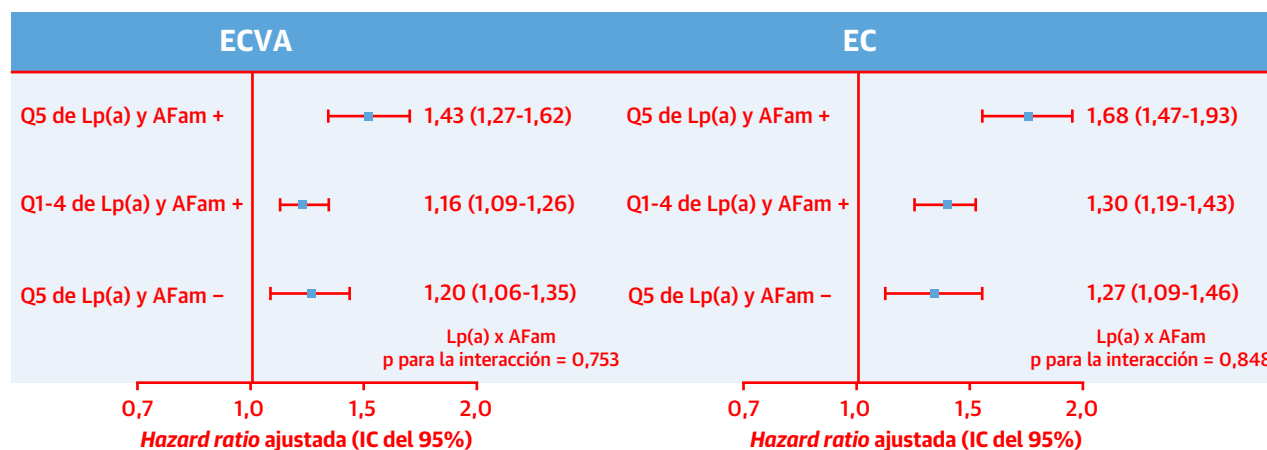
Se estratificó a los participantes en el estudio ARIC en 4 grupos mutuamente excluyentes en función de la presencia de una concentración de Lp(a) elevada o no elevada y de la presencia o ausencia de AFam, con objeto de evaluar la asociación conjunta de la Lp(a) y los AFam con el riesgo cardiovascular. Los cuatro grupos estaban formados por los participantes con una Lp(a) elevada y AFam positivos (grupo 1), AFam positivos solamente (grupo 2), Lp(a) elevada solamente (grupo 3) y Lp(a) no elevada y AFam negativos (grupo 4). La incidencia acumulada de eventos de ECVA y de EC en los 4 grupos se describe en las figuras 1A y 1B. La incidencia de eventos de ECVA y de EC fue mayor en las personas con una Lp(a) elevada o con AFam positivos en comparación con los individuos que no presentaban ninguna de las dos cosas, pero la incidencia máxima fue la observada en los que tenían tanto una Lp(a) elevada como unos AFam positivos. Las tasas de incidencia acumuladas de ECVA y de EC a 10, 15 y 20 años en los 4 grupos se muestran en la tabla 3 del suplemento.

En los modelos de Cox con ajuste multivariante, los participantes en el estudio ARIC del grupo 1 presentaron un aumento del 43% y del 68% en el riesgo de eventos de ECVA y de EC, respectivamente, en comparación con los participantes del grupo 4 (figura 2). Los correspondien-

**FIGURA 1** Incidencia acumulada de eventos de ECVA y de EC en 4 grupos de participantes en el estudio ARIC definidos en función de la Lp(a) específica según la raza y los AFam



**(A)** Incidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA). **(B)** Incidencia de enfermedad coronaria (EC). El grupo 1 tenía antecedentes familiares (AFam) positivos y una concentración elevada de la lipoproteína (a) (Lp[a]) específica para la raza (quintil 5); el grupo 2 tenía unos AFam positivos y una concentración de Lp(a) específica para la edad no elevada (quintiles 1 a 4); el grupo 3 tenía unos AFam negativos y una elevación de la Lp(a) específica para la raza; y el grupo 4 tenía unos AFam negativos y una concentración no elevada de la Lp(a) específica para la raza.

**FIGURA 2** Asociación conjunta de la Lp(a) específica para la raza y de los AFam con la incidencia de ECVA y EC en los participantes en el estudio

Modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox, con ajustes para las variables de edad, sexo, raza, diabetes, tabaquismo, presión arterial sistólica, tratamiento con antihipertensivos, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos, índice de masa corporal y tratamiento con estatinas en la situación inicial. Los 4 grupos de Lp(a) específica para la raza y AFam constituyen la variable independiente, y el grupo 4 es la categoría utilizada como referencia. IC = intervalo de confianza; otras abreviaturas como en la **figura 1**.

tes valores de HR para los participantes del grupo 2 y del grupo 3 fueron numéricamente inferiores pero en ambos casos fueron estadísticamente significativos (**figura 2**). Además, la asociación de la concentración elevada de Lp(a) con la ECVA y la EC no era modificada por los AFam (p para la interacción = 0,753 y 0,848, respectivamente).

La incidencia acumulada de eventos de ECVA y de EC en los 4 grupos definidos utilizando los AFam prematuros se describe en las figuras 3A y 3B. De manera análoga a las observaciones antes descritas, la incidencia de eventos de ECVA y de EC fue mayor en los grupos 1, 2 y 3 en comparación con el grupo 4. Conviene señalar que la incidencia de eventos de ECVA y de EC a 10, 15 y 20 años en el grupo 1 fue de 1,5 a 2,5 veces superior a la del grupo 4 (**tabla 3 del suplemento**). Observamos también una interacción multiplicativa nominal de la Lp(a) elevada y los AFam precoces con los eventos de ECVA (p = 0,096) y de EC (p = 0,077) en los modelos de Cox con ajuste multivariante. Los participantes del grupo 1 presentaron un aumento del 74% y del 114% en el riesgo de eventos de ECVA y de EC, respectivamente, en comparación con los participantes del grupo 4 (**figura 4**).

Se estratificó a los participantes del estudio DHS de una forma similar en grupos de Lp(a)/AFam y de Lp(a)/AFam precoces. A diferencia de lo ocurrido en el estudio ARIC, observamos interacciones multiplicativas significativas entre la Lp(a) elevada y los AFam y entre la Lp(a) elevada y los AFam precoces por lo que respecta a los eventos de ECVA (p = 0,043 y p = 0,016, respectivamente) y de EC (p = 0,006 y p = 0,004, respectivamente) en los modelos de Cox con ajuste multivariante. Así pues, la presencia conjunta de una Lp(a) elevada y unos AFam o

AFam precoces positivos se asoció a un aumento de 2 a 3 veces en el riesgo de ECVA y un aumento de 5 a 8 veces en el riesgo de EC (**tabla 4**).

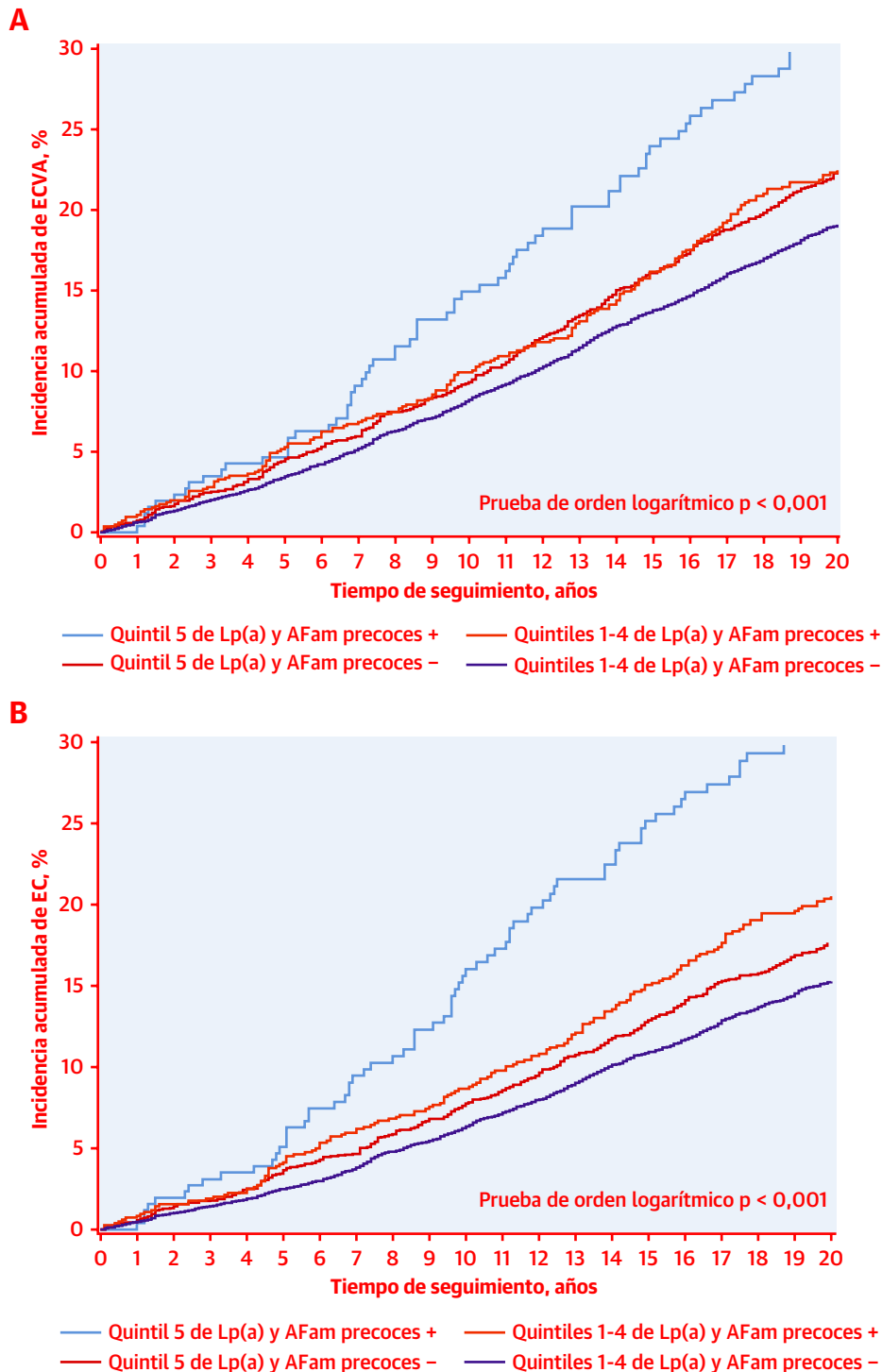
#### RECLASIFICACIÓN Y DISCRIMINACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR CON LA Lp(A) Y LOS AFAM.

La adición de la Lp(a) elevada o de los AFam produjo un aumento de la mejora de reclasificación neta y del índice de discriminación integrado tanto para los eventos de ECVA como para los de EC cuando se agregó al modelo de los factores de riesgo tradicionales en los participantes en el estudio ARIC (**tabla 5**). Sin embargo, la mejora de ambos parámetros, así como el cambio observado en el estadígrafo C, fueron numéricamente superiores al incluir tanto la Lp(a) elevada como los AFam en los respectivos modelos. La mejora de los diversos parámetros fue de menor magnitud en cada uno de los modelos cuando los AFam se reemplazaron por los AFam precoces, pero la presencia conjunta de una Lp(a) elevada y AFam precoces produjo una mejora de todos los parámetros para la predicción del riesgo de ECV (**tabla 5**).

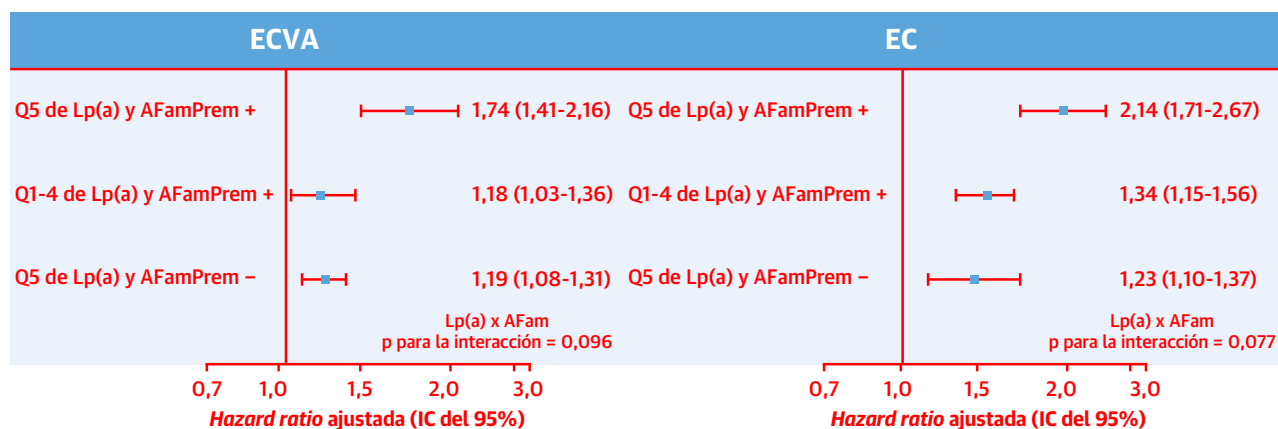
**ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD.** Los valores de Lp(a) ≥ 50 mg/dl se observaron de manera infrecuente (2,5%) en los participantes en el ARIC. No obstante, la presencia conjunta de una Lp(a) ≥ 50 mg/dl y AFam precoces se asoció a un aumento a más del doble del riesgo de eventos de ECVA y de EC (**tabla 4 del suplemento**). Tras reemplazar las concentraciones de colesterol total por las concentraciones de colesterol total ajustadas según el colesterol de la Lp(a) en los modelos de Cox, nuestras observaciones relativas al aumento del riesgo de ECVA y de EC en los participantes de los grupos 1, 2 y 3 se mantuvieron en gran parte inalte-



**FIGURA 3** Incidencia acumulada de eventos de ECVA y de EC en los 4 grupos definidos según la Lp(a) específica para la raza y los antecedentes familiares en los participantes en el estudio ARIC



**(A)** Incidencia de ECVA. **(B)** Incidencia de EC. El grupo 1 tenía AFam precoces positivos y una concentración elevada de la Lp(a) específica para la raza (quintil 5); el grupo 2 tenía unos AFam precoces positivos y una concentración de Lp(a) específica para la edad no elevada (quintiles 1 a 4); el grupo 3 tenía unos AFam precoces negativos y una elevación de la Lp(a) específica para la raza; y el grupo 4 tenía unos AFam precoces negativos y una concentración no elevada de la Lp(a) específica para la raza. Abreviaturas como en la **figura 1**.

**FIGURA 4** Asociación conjunta de la Lp(a) específica para la raza y de los AFam precoces con la incidencia de ECVA y EC en los participantes en el estudio

Modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox, con ajustes para las variables de edad, sexo, raza, diabetes, tabaquismo, presión arterial sistólica, tratamiento con antihipertensivos, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos, índice de masa corporal y tratamiento con estatinas en la situación inicial. Los 4 grupos de Lp(a) específica para la raza y AFam precoces constituyen la variable independiente, y el grupo 4 es la categoría utilizada como referencia. Q = quintil; otras abreviaturas como en las figuras 1 y 2.

radar (tabla 5 del suplemento). Por último, al utilizar las concentraciones de Lp(a) de la visita 4 ( $n = 8844$ , media de duración del seguimiento 15,3 años, con 1805 eventos de ECVA y 1324 eventos de EC), los participantes del grupo 1 continuaron siendo los que tenían un mayor riesgo de eventos de ECVA y de EC (tabla 6 del suplemento). Se observó un valor de Lp(a)  $\geq 50$  mg/dl en el 18,2% de los participantes en la visita 4. La presencia de una Lp(a) elevada, definida con el empleo de este valor de corte, y de AFam precoces se asoció a un aumento nominal del riesgo de eventos de ECVA y a un aumento significativo del riesgo de eventos de EC durante el seguimiento, y estas estimaciones del efecto fueron mayores que las observadas con una Lp(a)  $\geq 50$  mg/dl o con los AFam precoces solos, para ambos parámetros de valoración (tabla 7 del suplemento).

## DISCUSIÓN

En este estudio de la asociación independiente y conjunta de las concentraciones circulantes de Lp(a) y los AFam con el riesgo cardiovascular en 2 cohortes de base poblacional diferentes presentamos 3 resultados importantes. En primer lugar, la concentración plasmática elevada de Lp(a) (definida como la situada en el quintil 5 específico para la raza), los AFam y los AFam precoces mostraron asociaciones independientes con el riesgo de ECVA y de EC a largo plazo en los individuos asintomáticos. En segundo lugar, los individuos con concentraciones elevadas de Lp(a) y presencia de AFam (o AFam precoces) tuvieron un riesgo de incidencia de eventos de ECVA y de EC significativamente superior al de las personas que no tenían ninguno de estos dos factores de riesgo. Por último, la adición de una concentración elevada de Lp(a) y de la pre-

sencia de AFam (o AFam precoces) a un modelo de factores de riesgo tradicionales mejoró los índices de discriminación y reclasificación del riesgo de eventos de ECVA y de EC, en mayor medida que lo observado tras agregar cada uno de estos dos marcadores de riesgo por sí solo. Estos resultados sugieren que la Lp(a) y los AFam son factores como mínimo aditivos, y en algunos casos multiplicativos, en la evaluación del riesgo cardiovascular.

Las concentraciones plasmáticas de Lp(a) elevadas se asocian a un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares en poblaciones de pacientes diversas (2-5). Varios estudios han puesto de manifiesto que la raza es un factor determinante importante de las concentraciones circulantes de Lp(a), de tal manera que las personas de raza negra tienen unas concentraciones superiores a las de otros grupos raciales (1). En un estudio clave de la cohorte del ARIC se ha observado anteriormente que la asociación de las concentraciones de Lp(a) con la incidencia de eventos cardiovasculares es similar en los individuos blancos y en los negros en los análisis basados en los quintiles (4). Este fue el fundamento de nuestro enfoque para agrupar a los participantes en quintiles de Lp(a) específicos de la raza. En nuestro análisis hemos demostrado que una concentración elevada de Lp(a) (quintil 5 específico para la raza) se asocia con el riesgo cardiovascular en los participantes asintomáticos de 2 estudios epidemiológicos de cohorte de base poblacional estadounidenses con diversidad étnica.

Los AFam de EC y los AFam precoces se han considerado desde hace tiempo factores de riesgo para la aparición de una ECVA en las personas asintomáticas (7, 23). Nuestros resultados son coherentes con los estudios previos y muestran que tanto los AFam como los AFam pre-

coces se asocian de manera independiente con un aumento del riesgo de ECVA y de EC a largo plazo. Es de destacar que la proporción de participantes con AFam y con AFam precoces aumentó en los sucesivos quintiles de Lp(a) específicos de la raza, lo cual indica que tanto los AFam como los AFam precoces se asocian con las concentraciones circulantes de Lp(a) (tabla 3). La falta de asociación de la Lp(a) con los AFam si no se tiene en cuenta la raza (tablas 1 y 2) se debe probablemente a un efecto de confusión inversa, con niveles superiores de Lp(a) pero menor prevalencia de AFam en los individuos de raza negra.

Las concentraciones circulantes de Lp(a) están determinadas principalmente por las características genéticas, y los AFam captan vagamente la predisposición poligénica a la enfermedad cardiovascular. Parece plausible que ambos marcadores puedan aportar una información redundante por lo que respecta al riesgo cardiovascular en la población general. En un estudio de casos y controles pequeño previo realizado en varones de raza blanca, la concentración de apo(a) explicó gran parte de la predisposición familiar a la EC, y la apo(a) y los AFam fueron intercambiables como factores asociados al riesgo de EC (24). Sin embargo, en ese estudio no se exploraron los efectos aditivos de la apo(a) y los AFam. Contrariamente a la hipótesis de que la Lp(a) y los AFam aportan una información pronóstica redundante, y de manera tal vez más importante, nuestros resultados indican que la presencia simultánea de estos 2 «factores potenciadores del riesgo» se asocia de manera independiente a un aumento del riesgo cardiovascular a largo plazo en la cohorte del estudio ARIC. La fuerza de esta asociación conjunta fue mayor que la observada con cada factor de riesgo por sí solo. Además, estas asociaciones conjuntas aditivas no se modificaron en los análisis de

**TABLA 4 Asociación conjunta de las concentraciones de lipoproteína (a) específicas de la raza y la presencia de AFam/AFam precoces con la incidencia de eventos de ECVA y de EC en los participantes en el Dallas Heart Study**

	ECVA*	EC†
	HR (IC del 95%)	HR (IC del 95%)
Lp(a) elevada y AFam + (n = 170)	2,57 (1,52-4,34)	5,49 (2,85-10,60)
Lp(a) no elevada y AFam + (n = 686)	1,51 (1,06-2,15)	1,62 (0,93-2,84)
Lp(a) elevada y AFam - (n = 380)	1,00 (0,57-1,77)	1,04 (0,45-2,44)
Lp(a) no elevada y AFam - (n = 1520)	Referencia	Referencia
Lp(a) elevada y AFam precoces + (n = 55)	3,35 (1,66-6,74)	7,96 (3,60-17,59)
Lp(a) no elevada y AFam precoces + (n = 222)	1,14 (0,69-1,89)	1,29 (0,60-2,79)
Lp(a) elevada y AFam precoces - (n = 496)	0,88 (0,55-1,40)	1,24 (0,66-2,33)
Lp(a) no elevada y AFam precoces - (n = 1983)	Referencia	Referencia

Modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox, con ajustes para las variables de edad, sexo, raza, diabetes, tabaquismo, presión arterial sistólica, tratamiento con antihipertensivos, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos, índice de masa corporal y tratamiento con estatinas en la situación inicial. \* Valor de p de las interacciones Lp(a) elevada × AFam y Lp(a) elevada × AFam precoces para la ECVA = 0,043 y 0,016, respectivamente. † Valor de p para las interacciones Lp(a) elevada × AFam y Lp(a) elevada × AFam precoces para la EC = 0,006 y 0,004, respectivamente.

ECVA = enfermedad cardiovascular aterosclerótica; IC = intervalo de confianza; HR = hazard ratio; Q = quintil; otras abreviaturas como en las tablas 1 y 3.

sensibilidad en los que se consideró conjuntamente una concentración de Lp(a) ≥ 50 mg/dl y la presencia de AFam precoces, y en los que se utilizaron en los modelos de Cox las concentraciones de colesterol total ajustadas en función de la determinación conjunta del colesterol de Lp(a). Por último, la presencia conjunta de una Lp(a) elevada y de AFam (o AFam precoces) comportó una mejora en los índices de reclasificación y de discriminación del riesgo de ECVA y de EC.

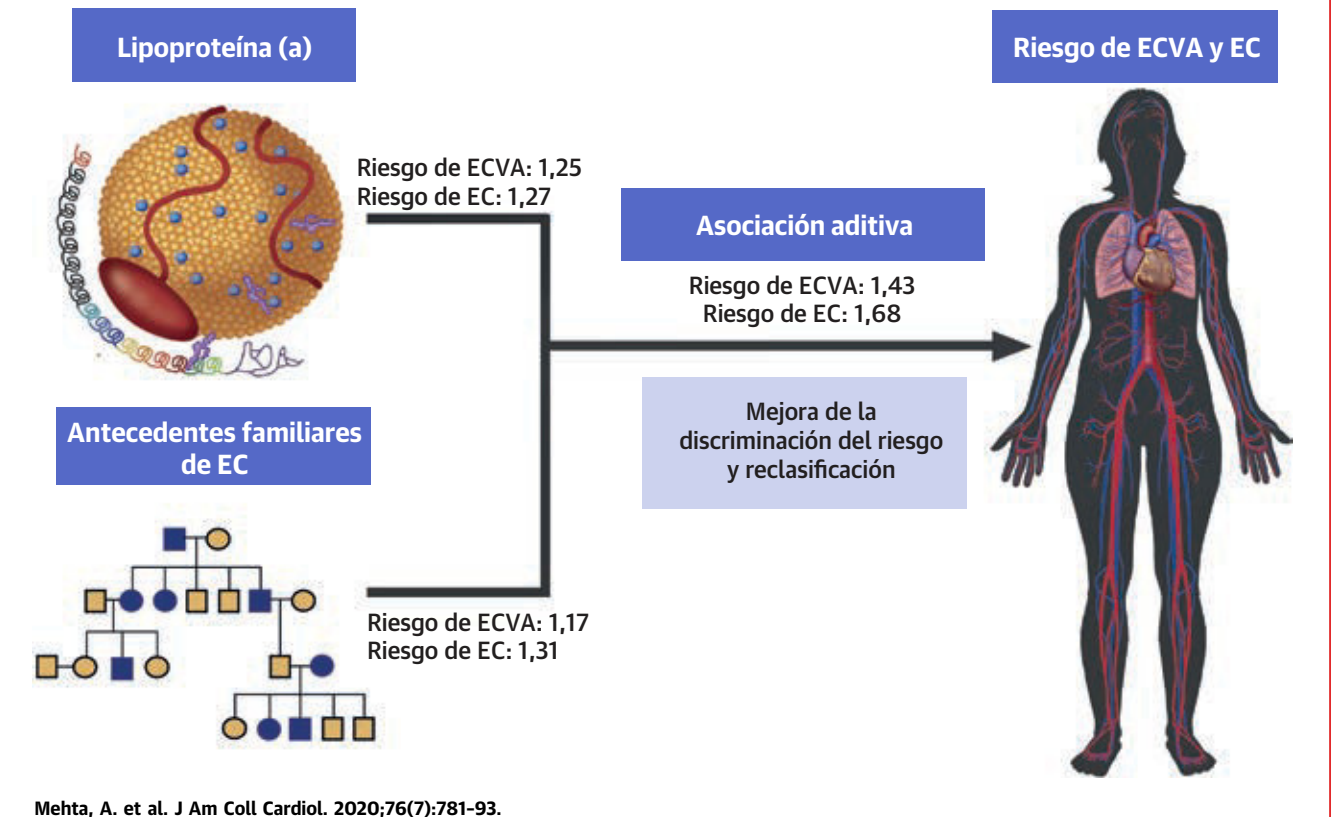
También conviene mencionar que la asociación conjunta de la Lp(a) elevada y los AFam (o los AFam precoces) tuvo un efecto multiplicativo respecto al riesgo de ECVA y de EC en la cohorte del estudio DHS, con un incremento de varias veces en el riesgo cardiovascular observado en los individuos que tenían a la vez una Lp(a)

**TABLA 5 Mejora de la reclasificación y la discriminación del riesgo de ECVA y de EC con la Lp(a), los AFam de EC y los AFam precoces de EC**

	MRN (IC del 95%)	Valor de p	IDI (IC del 95%)	Valor de p	Cambio del estadígrafo C (IC del 95%)	Valor de p
<b>Eventos de ECVA</b>						
Lp(a) elevada	<b>0,086 (0,042 a 0,130)</b>	< 0,001	<b>0,002 (0,0006 a 0,003)</b>	0,001	0,001 (-0,0003 a 0,002)	0,136
AFam	<b>0,132 (0,087 a 0,178)</b>	< 0,001	<b>0,001 (0,0005 a 0,002)</b>	0,002	0,001 (-0,0004 a 0,002)	0,204
AFam precoces	0,092 (-0,007 a 0,190)	0,071	0,0001 (-0,0001 a 0,001)	0,903	0,001 (-0,0003 a 0,0015)	0,1661
Lp(a) elevada y AFam	<b>0,154 (0,103 a 0,205)</b>	< 0,001	<b>0,003 (0,002 a 0,004)</b>	< 0,001	0,002 (-0,00002 a 0,003)	0,052
Lp(a) elevada y AFam precoces	<b>0,089 (0,034 a 0,144)</b>	0,002	<b>0,002 (0,0004 a 0,003)</b>	0,011	0,002 (-0,00004 a 0,003)	0,056
<b>Eventos de EC</b>						
Lp(a) elevada	<b>0,120 (0,068 a 0,173)</b>	< 0,001	<b>0,003 (0,002 a 0,004)</b>	< 0,001	0,001 (-0,0002 a 0,003)	0,093
AFam	<b>0,192 (0,151 a 0,234)</b>	< 0,001	<b>0,004 (0,003 a 0,006)</b>	< 0,001	<b>0,003 (0,001 a 0,005)</b>	0,012
AFam precoces	<b>0,093 (0,005 a 0,181)</b>	0,041	<b>0,002 (0,00001 a 0,003)</b>	0,047	<b>0,002 (0,0005 a 0,004)</b>	0,016
Lp(a) elevada y AFam	<b>0,214 (0,168 a 0,260)</b>	< 0,001	<b>0,007 (0,005 a 0,009)</b>	< 0,001	<b>0,004 (0,001 a 0,007)</b>	0,004
Lp(a) elevada y AFam precoces	<b>0,151 (0,087 a 0,216)</b>	< 0,001	<b>0,004 (0,002 a 0,006)</b>	< 0,001	<b>0,004 (0,001 a 0,006)</b>	0,006

Cambio en la reclasificación del riesgo (MRN continua) y la discriminación del riesgo (IDI) y cambio del estadígrafo C tras la adición de la Lp(a) elevada, los AFam y los AFam precoces por separado y de forma combinada a un modelo inicial de predicción del riesgo que incluye las siguientes variables: edad, sexo, raza, diabetes, tabaquismo, presión arterial sistólica, tratamiento con antihipertensivos, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos, índice de masa corporal y tratamiento con estatinas en la situación inicial. La **negrita** indica valores estadísticamente significativos.

IDI = índice de discriminación integrado; MRN = mejora de reclasificación neta; otras abreviaturas como en las tablas 1, 3 y 4.

**ILUSTRACIÓN CENTRAL** Asociación independiente y conjunta de la lipoproteína (a) y de los antecedentes familiares con el riesgo cardiovascular

Las concentraciones plasmáticas elevadas de lipoproteína (a) y los antecedentes familiares de enfermedad coronaria tienen una asociación independiente y una asociación conjunta aditiva con el riesgo a largo plazo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y de enfermedad coronaria. ECVA = enfermedad cardiovascular aterosclerótica; EC = enfermedad coronaria.

elevada y AFam de EC. Parece plausible que el menor número de eventos, la menor edad y la duración relativamente corta del seguimiento expliquen esta asociación conjunta multiplicativa.

**CONSECUENCIAS CLÍNICAS.** Nuestros resultados tienen un gran interés en el contexto actual de la prevención primaria de la ECVA. La Lp(a) se determina habitualmente en el ámbito clínico en personas con AFam. De hecho, las sociedades médicas de los Estados Unidos y de Europa avalan la determinación de la Lp(a) en este contexto (9,25). Sin embargo, anteriormente no se había caracterizado bien si la determinación de la Lp(a) aportaba una información sobre el riesgo cardiovascular que se sumaba a la proporcionada por los AFam. Nuestros resultados ponen de manifiesto que estos 2 factores son independientes y como mínimo aditivos en su asociación con la incidencia de eventos cardiovasculares. Por ejemplo, la incidencia acumulada de ECVA a 10 años en los participantes en el estudio ARIC que tenían tanto una Lp(a) elevada como AFam (o AFam precoces) fue de alrededor de

un 10%, lo cual está por encima del umbral del 7,5% indicado por la guía de múltiples sociedades médicas de los Estados Unidos para iniciar un tratamiento con estatinas (8). Por último, la presencia conjunta de una Lp(a) elevada y AFam o AFam precoces mejora la reclasificación y la discriminación del riesgo de ECVA y de EC más allá de lo que lo hacen los factores de riesgo convencionales. Considerados conjuntamente, una concentración elevada de Lp(a) y la presencia de AFam pueden aportar una información útil para la toma de decisiones respecto a las estrategias de prevención de la enfermedad cardiovascular en las personas asintomáticas.

**LIMITACIONES DEL ESTUDIO.** Este es el primer estudio en el que se analiza la asociación independiente y conjunta de una concentración elevada de Lp(a) y de la presencia de AFam con el riesgo cardiovascular en individuos asintomáticos participantes en 2 estudios epidemiológicos de cohorte de base comunitaria bien establecidos de los Estados Unidos. Nuestras cohortes de estudio estuvieron formadas por participantes multiétnicos que fue-

ron objeto de un seguimiento durante un periodo de tiempo prolongado para identificar los eventos de ECVA y de EC validados.

Los resultados de nuestro estudio deben interpretarse en el contexto de varias limitaciones. En primer lugar, presentamos resultados de cohortes observacionales de individuos adultos de 30 a 65 años de los Estados Unidos en el momento en el que se les extrajo una muestra de sangre para la determinación de la Lp(a), por lo que estos resultados pueden no ser generalizables a otras poblaciones de fuera de los Estados Unidos. Sin embargo, el carácter multiétnico de nuestras cohortes facilita la aplicabilidad a poblaciones diversas.

En segundo lugar, la definición de los AFam (a cualquier edad y precoces) fue específica de cada cohorte y los datos se obtuvieron a partir de lo notificado por los propios participantes en el momento de la inclusión. No se obtuvo información respecto a los AFam en múltiples familiares de primero y/o de segundo grado. Sin embargo, la uniformidad de nuestros resultados con las diferentes definiciones de los AFam en las distintas cohortes va a favor de la fidelidad de nuestras observaciones.

En tercer lugar, en este estudio no se evaluaron las repercusiones prospectivas del uso de estatinas y de tratamientos de reducción del riesgo cardiovascular en los participantes con una concentración elevada de Lp(a) y con AFam (o AFam precoces).

En cuarto lugar, la mejora de los índices de discriminación del riesgo (índice de discriminación integrado y estadígrafo C) con la adición de la Lp(a) elevada y los AFam al modelo de los factores de riesgo tradicionales fue pequeña, lo cual sugiere una repercusión clínica limitada. Sin embargo, hubo un cambio mayor en la mejora de reclasificación neta, una medida de la reclasificación del riesgo clínico, y esa discrepancia en los parámetros de riesgo se ha observado también con otros marcadores del riesgo (26).

Por último, en nuestro estudio no exploramos las posibles asociaciones de la Lp(a), los AFam y los eventos cardiovasculares en el contexto de las concentraciones de apolipoproteína B, que es un factor determinante clave del riesgo aterogénico (27).

## CONCLUSIONES

Las concentraciones plasmáticas elevadas de Lp(a) y los AFam de EC (precoces o a cualquier edad) muestran una asociación independiente y aditiva con el riesgo cardiovascular a largo plazo (**ilustración central**). La presencia de estos 2 marcadores del riesgo cardiovascular no tradicionales puede facilitar la identificación de las personas asintomáticas con un riesgo cardiovascular elevado y puede ser útil para orientar la toma de decisiones respecto al tratamiento de prevención primaria. Estos resultados respaldan también las recomendaciones de guías recientes para realizar de manera más amplia una determinación de las concentraciones de Lp(a) en una sola ocasión.

**AGRADECIMIENTOS.** Los autores dan las gracias al personal y los participantes del estudio ARIC y del estudio DHS por sus importantes contribuciones.

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Dr. Amit Khera, Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, 5323 Harry Hines Boulevard, Dallas, Texas 75390-8830, Estados Unidos. Correo electrónico: amit.khera@utsouthwestern.edu. Twitter: @dramitkhera, @amehta\_09, @virani\_md, @CBallantyneMD.

## PERSPECTIVAS

### COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO

**MÉDICO:** En los individuos asintomáticos, las concentraciones plasmáticas elevadas de Lp(a) y los AFam de EC son factores de riesgo aditivos independientes para la enfermedad cardiovascular.

### COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES:

Serán necesarios nuevos esfuerzos para integrar estos factores de riesgo en estrategias destinadas a identificar a individuos asintomáticos con un aumento del riesgo cardiovascular y potenciar la prevención primaria de la EC.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:692-711.
2. 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.
3. Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Kaptoge S, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and non-vascular mortality. *JAMA* 2009;302:412-23.
4. Virani SS, Brautbar A, Davis BC, et al. Associations between lipoprotein(a) levels and cardiovascular outcomes in black and white subjects: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2012;125:241-9.
5. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1146-56.
6. Waldayer C, Makarova N, Zeller T, et al. Lipoprotein(a) and the risk of cardiovascular disease in the European population: results from the BiomarCaRE consortium. *Eur Heart J* 2017;38: 2490-8.
7. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB, Sr., et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA* 2004;291:2204-11.
8. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a

- report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:3168-209.
9. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-88.
  10. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 2. *J Clin Lipidol* 2015;9:51-122.e1.
  11. The ARIC Investigators. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study: design and objectives. *Am J Epidemiol* 1989;129: 687-702.
  12. Victor RG, Haley RW, Willett DL, et al. The Dallas Heart Study: a population-based probability sample for the multidisciplinary study of ethnic differences in cardiovascular health. *Am J Cardiol* 2004;93:1473-80.
  13. Sharrett AR, Patsch W, Sorlie PD, Heiss G, Bond MG, Davis CE. Associations of lipoprotein cholesterol, apolipoproteins A-I and B, and triglycerides with carotid atherosclerosis and coronary heart disease. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1098-104.
  14. Lackner C, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular definition of the extreme size polymorphism in apolipoprotein(a). *Hum Mol Genet* 1993;2: 933-40.
  15. Marcovina SM, Hobbs HH, Albers JJ. Relation between number of apolipoprotein(a) kringle 4 repeats and mobility of isoforms in agarose gel: basis for a standardized isoform nomenclature. *Clin Chem* 1996;42:436-9.
  16. Gaubatz JW, Heideman C, Gotto AM Jr., Morrisett JD, Dahlen GH. Human plasma lipoprotein [a]. Structural properties. *J Biol Chem* 1983; 258:4582-9.
  17. Marcovina SM, Albers JJ, Scanu AM, et al. Use of a reference material proposed by the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine to evaluate analytical methods for the determination of plasma lipoprotein(a). *Clin Chem* 2000;46:1956-67.
  18. Guerra R, Yu Z, Marcovina S, Peshock R, Cohen JC, Hobbs HH. Lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) isoforms: no association with coronary artery calcification in the Dallas Heart Study. *Circulation* 2005;111:1471-9.
  19. Florido R, Zhao D, Ndumele CE, et al. Physical activity, parental history of premature coronary heart disease, and incident atherosclerotic cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003505.
  20. Philips B, de Lemos JA, Patel MJ, McGuire DK, Khera A. Relation of family history of myocardial infarction and the presence of coronary arterial calcium in various age and risk factor groups. *Am J Cardiol* 2007;99:825-9.
  21. Kinpara K, Okada H, Yoneyama A, Okubo M, Murase T. Lipoprotein(a)-cholesterol: a significant component of serum cholesterol. *Clin Chim Acta* 2011;412:1783-7.
  22. Langsted A, Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolaemia: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:577-87.
  23. Ranthe MF, Carstensen L, Oyen N, et al. Family history of premature death and risk of early onset cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2012;60: 814-21.
  24. Durrington PN, Ishola M, Hunt L, Arrol S, Bhatnagar D. Apolipoproteins (a), AI, and B and parental history in men with early onset ischaemic heart disease. *Lancet* 1988;1:1070-3.
  25. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, et al. Use of lipoprotein(a) in clinical practice: a biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 2019; 13:374-92.
  26. 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.
  27. Sniderman AD, Thanassoulis G, Glavinovic T, et al. Apolipoprotein B particles and cardiovascular disease: a narrative review. *JAMA Cardiol* 2019; 4:1287-95.
- 
- PALABRAS CLAVE** enfermedad cardiovascular aterosclerótica, riesgo cardiovascular, antecedentes familiares, lipoproteína (a), prevención primaria de ECV
- 
- APÉNDICE** Pueden consultarse el apartado de Métodos y las tablas complementarias en la versión online de este artículo.