

COMENTARIO EDITORIAL

Lipoproteína (a) e historia familiar optimizan la predicción del riesgo cardiovascular en pacientes asintomáticos y muestran efecto aditivo

Alberto J.
LorenzattiAlberto J. Lorenzatti, MD^a, Laura Schreier, MD^b

La estimación del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) a 10 años incluye un número determinado de factores de riesgo que son posibles de intervención, constituyendo una herramienta útil para la toma de decisiones terapéuticas preventivas que, por ejemplo, pueden beneficiar a los pacientes con historia familiar de ASCVD aun cuando son asintomáticos (1,2). Sin embargo, su rendimiento puede ofrecer resultados no dirigidos a un tratamiento adecuado, persistiendo un riesgo residual enmascarado.

Las últimas guías europeas y norteamericanas contemplan la importancia de considerar los niveles elevados de lipoproteína (a) [Lp(a)] y la historia familiar de ASCVD como “aumentadores” de riesgo, si bien hay diferencias en la recomendación de las guías acerca de cuándo medir Lp(a) (3,4). Las guías americanas multisocietarias de 2018 sugieren medir Lp(a) en pacientes con historia familiar de ASCVD, entre otros factores, mientras que las guías ESC/EAS 2019 proponen medir Lp(a) al menos una vez en la vida y considerar este parámetro para una clasificación más precisa del riesgo del paciente.

La Lp(a) es una lipoproteína atero-trombogénica que contiene a LDL en su estructura unida a una apoproteína (a) que presenta una heterogeneidad de isoformas de diferentes tamaños como consecuencia de mutaciones en el gen *LPA*, lo cual determina los niveles circulantes de esta lipoproteína (5,6). Las partículas más pequeñas se asocian con concentraciones más elevadas de Lp(a) circulante, y de acuerdo con el estudio Copenhague el 20% de la población presenta niveles por encima del valor de corte (5). Si bien no se cuenta con estudios de intervención que permitan corroborar la causalidad de Lp(a) elevada sobre la ASCVD, los estudios de randomización mendeliana y de asociación del genoma completo permi-

ten inferir que niveles de Lp(a) aumentados constituyen un factor de riesgo independiente, y de hecho hay mayor prevalencia de Lp(a) incrementada en pacientes con ASCVD (7,8). Cabe agregar que el riesgo que se asocia a niveles de Lp(a) elevada superiores a 180 mg/dL (> 430 nmol/L) se asimila al de las personas que presentan hipercolesterolemia familiar heterocigota (9).

Por otra parte, el estudio de la historia familiar sigue siendo la forma más accesible de medir el componente hereditario de una enfermedad y representa la interacción general entre los factores ambientales y genéticos. La historia familiar de ASCVD y/o enfermedad coronaria (EC), ya sea por causas genéticas, poligénicas o ambientales, mantiene una asociación estrecha e independiente con el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. Así, en el estudio del árbol genealógico de Utah, 14% de las familias tuvieron historia positiva, pero representaron 72% de todos los casos de EC temprana (10). Más aún la historia familiar muy fuerte de EC se observó en sólo 1% de la población, pero estas familias representaron el 17% de todos los casos de EC prematura. Aunque diferentes estudios, como el INTERHEART, mostraron claramente que el infarto de miocardio (IM) en los padres es un fuerte predictor de riesgo para IM, independientemente de la población (11), en la práctica clínica la historia familiar suele registrarse de manera insuficiente. A ello pueden contribuir entre otras razones, la escasez de datos consistentes que provengan de estudios prospectivos, la no consideración de la historia familiar entre los datos a consignar en los principales algoritmos de riesgo y a referencias imprecisas por parte del paciente (12).

Hasta el momento no se había evaluado la conjunción de los dos factores de riesgo, historia familiar de ASCVD y Lp(a) elevada, más allá de estar vinculadas ambas varia-

^aInstituto Médico DAMIC / Fundación Ruscullada de Investigación y Docencia en Medicina. Córdoba, Argentina.

^bUniversidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Bioquímica Clínica-Hospital de Clínicas, Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis. Buenos Aires, Argentina.

bles entre sí dado que el nivel de Lp(a) circulante se determina, en su mayor parte, genéticamente.

En un reciente trabajo de Mehta y col. publicado en JACC (13) se evalúan historia familiar de EC prematura y niveles de Lp(a) de manera conjunta en dos cohortes, en base a la hipótesis de que ambos factores, además de mantener una asociación independiente, demuestran un efecto aditivo sobre el riesgo de ASCVD en sujetos asintomáticos.

El análisis se realizó sobre 12.149 participantes del estudio ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) con un seguimiento promedio de 21 años y sobre 2.756 participantes del DHS (*Dallas Heart Study*) con un seguimiento promedio de 11 años. Los individuos incluidos no presentaban ASCVD conocida, disponían de LP(a) medida, referencia de historia familiar de EC y otros factores de riesgo, e información sobre ocurrencia de eventos de ASCVD durante el periodo de seguimiento de cada estudio.

Las dos poblaciones estudiadas reclutaron individuos de diversas etnias y comunidades, por lo cual sus resultados poseen mayor aplicabilidad en la población general, aunque todos pertenecían a la población americana. De hecho, diferencias étnicas de Lp(a) han sido bien demostradas en estudios previos, y ratificadas recientemente en un grupo del estudio INTERHEART de más de 6.000 pacientes que sufrieron IM y fueron estratificados en siete subgrupos según sus etnias, confirmando valores más altos de Lp(a) y partículas más pequeñas en la raza negra. Los individuos surasiáticos y latinoamericanos también presentaron valores más elevados (14).

Los criterios para definir historia familiar prematura fueron diferentes en ambas cohortes analizadas en el estudio de Mehta y col., con respecto a la edad de ocurrencia de IM y al grado de relación familiar, de todas maneras, los resultados de ambas poblaciones se reafirman.

Cabe destacar el análisis estadístico y diseños aplicados en este estudio para demostrar los resultados en ambas cohortes. Subdividir los niveles de Lp(a) en quintiles es acorde con la distribución no paramétrica de Lp(a), y más aún quintiles específicos según la raza, ya que en estudios previos del ARIC se ha demostrado que el rango de Lp(a) correspondiente al quintil más alto presentó una mayor incidencia de eventos cardiovasculares tanto en individuos de raza negra como blanca (15).

Por otro lado, todo estudio retrospectivo que involucre valores de Lp(a) de más de una década atrás, tiene el inconveniente de disponer de mediciones Lp(a) realizadas con ensayos que se hallaban influenciados por las variaciones de tamaño de las partículas de Lp(a). El estudio de Mehta y col., ha contemplado este punto, validando los resultados de Lp(a) de la vista 1 por comparación, 9 años después, con el método actual recomendado, que es independiente de la variabilidad de tamaño de Lp(a) (16).

Asimismo, el modelo Cox de regresión fue ajustado por diferentes factores de riesgo, entre ellos el colesterol

total. Es sabido que valores elevados de Lp(a) sobrestiman la medida de colesterol total y de colesterol LDL, por lo cual los autores realizaron la corrección del colesterol aportado por la Lp(a) (17).

La contribución más destacada del estudio es evidenciar a través del índice neto de reclasificación (NRI) y la mejora en el índice de discriminación (IDI), la capacidad de Lp(a) elevada y de historia familiar -ya sea de manera independiente como sumadas- de mejorar la clasificación de riesgo de ASCVD y de EC, cuando se agregan a los factores de riesgo tradicionales en el modelo de cálculo de riesgo aplicado a pacientes asintomáticos.

Hasta el momento los resultados del aporte de Lp(a) en la predicción del riesgo de ASCVD han sido controvertidos. Mientras algunos autores demostraron que Lp(a) mejora la discriminación y clasificación del riesgo a lo largo del tiempo (18), otros observaron un rol limitado de Lp(a) en dicha predicción (19). De todas maneras, estos resultados merecen un análisis cuidadoso de las diferentes cohortes y los calculadores de riesgo implementados, entre otras variables.

Es usual que a pacientes con historia familiar de ASCVD o EC se les recomiende la medida de Lp(a). Según los resultados del trabajo de Mehta y col., el efecto de ambos factores sobre la clasificación y poder discriminativo del cálculo de riesgo, es al menos aditivo y aún multiplicativo, lo cual sugiere considerar su inclusión en la clasificación de riesgo en prevención primaria.

Pero más allá de la predicción del riesgo, ¿qué otras aristas podrían influir en las decisiones clínicas? Si bien la historia familiar no se puede modificar ¿deberíamos esperar beneficios en la modulación de la Lp(a)? De hecho, y con el objetivo de disminuir los niveles plasmáticos de la Lp(a), se han intentado diferentes estrategias sin que exista hasta ahora una intervención específica y suficientemente efectiva. Clásicamente se ha postulado a la niacina por su capacidad -aunque modesta- de reducir la Lp(a), pero hoy se ha dejado definitivamente de lado por los conocidos efectos adversos que puede provocar su utilización (20). Por su parte, las estatinas han mostrado beneficios en pacientes con Lp(a) aumentada, sin embargo, éstas podrían aún incrementar un 10% a 20% los valores basales de Lp(a) (21).

Asimismo, los inhibidores de la PCSK9 pueden disminuir un 25% los niveles de Lp(a), siendo dicho efecto más pronunciado en quienes presentan valores más elevados (22,23). Si bien en estudios con inhibidores de PCSK9 y clara reducción de eventos cardiovasculares como ODYSSEY *Outcomes* y FOURIER, también han evidenciado una significativa disminución de eventos en pacientes con niveles basales de Lp(a) aumentados, dicha hipótesis sólo refuerza la necesidad de contar con ensayos específicamente diseñados para ese objetivo.

Por último, se encuentra en estudio un oligonucleótido anti-sentido anti-apo(a) [AKCEA-APO(a)-LRx], que ha

demostrado disminuir específicamente los niveles de Lp(a) 80% en promedio (24), y se espera la continuación de su desarrollo con el objeto de poder corroborar el beneficio clínico de esta intervención.

Por ahora sólo contamos con una creciente acumulación de evidencias que vinculan a Lp(a) de manera independiente con riesgo de ASCVD y, a partir del estudio objeto de este análisis, también de manera aditiva con la historia familiar de enfermedad prematura. Más aún, las guías internacionales deberían ser más enfáticas a la

hora de considerar ambas variables, claramente ligadas con un aumento de riesgo de ASCVD, para que los clínicos se concentren en un control más ajustado de los factores de riesgo modificables y así disminuir el riesgo oculto de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, principal causa de morbi-mortalidad global.

DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA: Alberto J. Lorenzatti, MD. Av. Colón 2057, X5003DCE, Córdoba, Argentina. eMail: alorenzatti@damic.com.ar

BIBLIOGRAFÍA

1. 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; 63:2935-2959.
2. ASCVD risk estimator, <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/#!/calculate/estimate/> American College of Cardiology, 2020.
3. Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2019; 290:140-205.
4. 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: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73:e285-e350.
5. Nordestgaard, B. G., Langsted, A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *Journal of Lipid Research.* 2016; 57:1953-1975.
6. Chan DC, Watts GF, Coll B, et al. Lipoprotein(a) Particle Production as a Determinant of Plasma Lipoprotein(a) Concentration Across Varying Apolipoprotein(a) Isoform Sizes and Background Cholesterol-Lowering Therapy. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e011781.
7. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA.* 2009; 301:2331-2339.
8. Kronenberg F. Human Genetics and the Causal Role of Lipoprotein(a) for Various Diseases. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016; 30:87-100.
9. Burgess S, Ference BA, Staley JR; European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition-Cardiovascular Disease (EPIC-CVD) Consortium. Association of LPA Variants with Risk of Coronary Disease and the Implications for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA Cardiol.* 2018; 3: 619-627.
10. Williams RR, Hunt SC, Heiss G, et al. Usefulness of cardiovascular family history data for population-based preventive medicine and medical research (the Health Family Tree Study and the NHLBI Family Heart Study). *Am J Cardiol.* 2001; 87:129-35.
11. Chow CK, Islam S, Bautista L, et al. Parental history and myocardial infarction risk across the world: the INTERHEART Study. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57:619-27.
12. Banerjee A. A review of family history of cardiovascular disease: risk factor and research tool. *Int J Clin Pract.* 2012; 66:536-43.
13. Mehta A, Virani SS, Ayers CR, et al. Lipoprotein(a) and Family History Predict Cardiovascular Disease Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76(7):781-793.
14. Pare G, Caku A, McQueen M, et al. Lipoprotein(a) levels and the Risk of myocardial infarction among seven ethnic groups. *Circulation* 2019; 139:1472-1482.
15. 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.
16. Tsimikas S, Fazio S, Viney NJ, et al. Relationship of lipoprotein(a) molar concentrations and mass according to lipoprotein(a) thresholds and apolipoprotein(a) isoform size. *J Clin Lipidol.* 2018; 12:1313-1323.
17. Viney NJ, Yeang C, Yang X, et al. Relationship between "LDL-C", estimated true LDL-C, apolipoprotein B-100, and PCSK9 levels following lipoprotein(a) lowering with an antisense oligonucleotide. *J Clin Lipidol.* 2018; 12:702-710.
18. 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; 64:851-860.
19. Cook NR, Mora S, Ridker PM. Lipoprotein(a) and cardiovascular risk prediction among women. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 72: 287-296.
20. Sahebkar A, Reiner Ž, Simental-Mendía LE, et al. Effect of extended-release niacin on plasma lipoprotein(a) levels: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Metabolism.* 2016; 65:1664-1678.
21. Tsimikas S, Gordts PLS, Nora C, et al. Statin therapy increases Lipoprotein (a) levels. *Eur Heart J.* 2020; 41:2275-2284.
22. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation.* 2019 139(12):1483-1492.
23. Lorenzatti AJ, Eliaschewitz FG, Chen Y et al. Randomised study of evolocumab in patients with type 2 diabetes and dyslipidaemia on background statin: Primary results of the BERSON clinical trial. *Diabetes Obes Metab.* 2019, 21(6):1455-1463.
24. Tsimikas S, Karwowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, et al. AKCEA-APO(a)-LRx Study Investigators. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2020;382(3):244-255.