

¿Qué debe saber el cardiólogo clínico sobre la lipoproteína (a)?

Dres. Fernando Machado¹, Ximena Reyes²

Resumen

La lipoproteína (a) [Lp(a)] elevada es un factor de riesgo vascular no tradicional, independiente, de enfermedad cardiovascular y estenosis valvular aórtica calcificada. Se trata de una de las principales dislipemias hereditarias en pacientes con enfermedad coronaria precoz.

Su estructura es similar al colesterol LDL, siendo la principal diferencia estructural entre ambas que la Lp(a) tiene una segunda proteína llamada apolipoproteína (a).

Se analizan en el presente trabajo las propiedades protrombóticas y proaterogénicas de la Lp(a) que por distintos mecanismos fisiopatológicos tienen influencia directa en el desarrollo, progresión y evolución de las enfermedades cardiovasculares.

Se reseñan las principales evidencias científicas surgidas de estudios poblacionales y genéticos sobre la Lp(a) que demuestran su papel como factor causal del desarrollo de enfermedad cardiovascular.

Se consideran, por otra parte, recomendaciones prácticas para el manejo de la Lp(a) en el consultorio, con especial énfasis en la selección de los grupos de pacientes que se benefician de su determinación y en las razones por las cuales la identificación de Lp(a) elevada implica un cambio en el manejo de la prevención primaria o secundaria de estos pacientes. Finalmente se abordan las medidas terapéuticas disponibles y en investigación. Se jerarquiza el concepto de disminución del riesgo cardiovascular global y el rol de la Lp(a) elevada en la reclasificación de éste y en la intensificación de las medidas preventivas en cada nivel de riesgo vascular.

Palabras clave: LIPOPROTEÍNA(A)
PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES
FACTORES DE RIESGO
ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

What the clinical cardiologist should know about lipoprotein (a)?

Summary

Elevated lipoprotein (a) [Lp(a)] is a non-traditional, independent vascular risk factor for cardiovascular disease and calcified aortic valve stenosis. It is one of the main inherited dyslipidemia in patients with early coronary heart disease. Its structure is similar to LDL cholesterol, with the main structural difference between them being that Lp(a) has a second protein called apolipoprotein (a).

In this work, we analyze the prothrombotic and proatherogenic properties of Lp(a), which by different pathophysiological mechanisms have a direct influence on the development, progression and evolution of cardiovascular diseases.

We review the main scientific evidence emerged from population and genetic studies on Lp(a) that demonstrate its role as a causal factor in the development of cardiovascular disease.

Practical recommendations for the management of Lp(a) are considered, with special emphasis made on patient groups that benefit from its determination and on the reasons why the identification of high Lp(a) implies a change in the management of primary or secondary prevention of these patients.

Finally, we address the available therapeutic measures and those currently under review. We highlight the concept of reducing global cardiovascular risk and the role of elevated Lp(a) in its reclassification, and in the intensification of preventive measures at each level of vascular risk.

Key words: LIPOPROTEIN(A)
DISEASE PREVENTION
RISK FACTORS
CARDIOVASCULAR DISEASES

1. Policlínica de Hipercolesterolemia Familiar, Médica Uruguaya. Montevideo, Uruguay.

2. Área de Genética Molecular, Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular. Montevideo, Uruguay.

Correspondencia: Dra. Ximena Reyes. Correo electrónico: ximenareyes@outlook.com

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido Ago 2, 2019; aceptado Ago 16, 2019.

O que o cardiologista clínico deve saber sobre a lipoproteína (a)?

Resumo

A lipoproteína (a) [Lp(a)] elevada é um fator de risco vascular independente e não tradicional para doença cardiovascular e estenose valvar aórtica calcificada. É uma das principais dislipidemias hereditárias em pacientes com doença coronariana precoce.

Sua estrutura é semelhante ao colesterol LDL, a principal diferença estrutural entre os dois é que Lp(a) tem uma segunda proteína chamada apolipoproteína (a).

No presente trabalho, são analisadas as propriedades protrombóticas e proatrogênicas de Lp(a), as quais, por diferentes mecanismos fisiopatológicos, têm influência direta no desenvolvimento, progressão e evolução das doenças cardiovasculares.

As principais evidências científicas surgiram de estudos populacionais e genéticos sobre Lp(a) que demonstram seu papel como fator causal no desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Por outro lado, são consideradas recomendações práticas para o manejo da Lp(a) no consultório, com ênfase especial na seleção de grupos de pacientes que se beneficiam de sua determinação e nas razões pelas quais a identificação de Lp(a) alta implica uma mudança no manejo da prevenção primária ou secundária desses pacientes.

Finalmente, as medidas terapêuticas disponíveis e aquelas sob investigação. O conceito de reduzir o risco cardiovascular global e o papel da Lp(a) elevada na reclassificação da mesma e na intensificação de medidas preventivas em cada nível de risco vascular são classificados.

Palavras-chave: LIPOPROTEÍNA(A)
PREVENÇÃO DE DOENÇAS
FATORES DE RISCO
DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la principal causa de muerte en el mundo a pesar de los avances en su diagnóstico y tratamiento. Un porcentaje significativo de la población continúa teniendo eventos cardiovasculares aun con un control adecuado de los factores de riesgo y un tratamiento apropiado, lo que sugeriría la presencia de otros factores de riesgo, no tradicionales, que podrían contribuir al riesgo cardiovascular⁽¹⁾.

La lipoproteína (a) [Lp(a)] es una lipoproteína plasmática que consiste en una partícula de lipoproteína de baja densidad (LDL, *low density lipoprotein*) rica en colesterol, más una molécula de apolipoproteína B100 (apo B100) y una proteína adicional, la apolipoproteína (a), unidas mediante un enlace disulfuro. Es un conocido factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular (ECV)^(1,2) y estenosis valvular aórtica calcificada^(1,3). La determinación de sus niveles plasmáticos en pacientes de riesgo intermedio mejora la predicción de ECV cuando se agrega a la evaluación mediante las escalas de riesgo clásicas, como SCORE y Framingham⁽⁴⁾.

A pesar de que su papel como factor de riesgo cardiovascular es conocido, y de que existen poblaciones específicas en las que su determinación está formalmente indicada, es poco utilizada en la práctica. Una de las razones posibles es que aún no existe evidencia de alguna intervención terapéutica efectiva que normalice sus niveles y que consecuentemente demuestre una disminución del riesgo⁽⁵⁾. De hecho, ninguna de las guías de práctica clínica

actuales recomienda su tratamiento específico^(6,7), si bien esto podría cambiar en los próximos años con el desarrollo de tratamientos emergentes que se encuentran en fase de estudio. Aun así, su determinación tiene consecuencias clínicas en poblaciones seleccionadas.

Esta revisión tiene como objetivo ilustrar a los cardiólogos en la utilidad de la titulación de Lp(a) en la práctica clínica diaria, revisando aspectos moleculares, sus indicaciones, implicancias clínicas y las alternativas terapéuticas disponibles.

Estructura y metabolismo

La estructura de la Lp(a) es similar al LDL en cuanto a su tamaño, composición lipídica y la presencia de apo B100. La principal diferencia estructural entre ambas es que la Lp(a) tiene una segunda proteína, llamada apolipoproteína (a) [apo(a)], que se une a la apo B100 mediante un puente disulfuro⁽⁵⁾. La partícula de Lp(a) contiene apo(a) y apo B100 en una proporción molar de 1:1⁽⁸⁾.

Al determinar la secuencia de nucleótidos que codifican el gen de apo(a) se comprobó una importante homología de hasta 70% con el gen del plasminógeno⁽⁵⁾, una de las proteínas del sistema fibrinolítico que actúa como zimógeno de la plasmina⁽⁸⁾. En consecuencia, la estructura de la apo(a) tiene una gran similitud con la del plasminógeno. Este último consta de cinco dominios proteicos, llamados kringles (KI a KV), y un dominio de proteasa, que le permite la interacción con otras proteínas. La apo(a) no

contiene los KI a KIII del plasminógeno, contiene 10 subtipos de KIV (1-10), una copia del KV y un dominio de proteasa inactiva. Todos los subtipos del KIV están presentes en una copia, a excepción del KIV tipo 2 que se encuentra repetido entre 3 y más de 40 veces^(1,8). El número de copias del KIV tipo 2, que está determinado genéticamente, establece el tamaño de la isoforma de apo(a)⁽⁹⁾. La concentración de Lp(a) tiene una relación inversa con el tamaño de la isoforma de apo(a) en la mayoría de las poblaciones, lo que significa que a mayor tamaño de apo(a), menores concentraciones plasmáticas de Lp(a) y viceversa^(5,8).

La apo(a) se sintetiza principalmente en el hígado^(5,8) y es su presencia lo que determina las diferencias en densidad y movilidad electroforética que existen entre LDL y Lp(a). A pesar de las similitudes estructurales entre Lp(a) y LDL, su síntesis y metabolismo son totalmente independientes⁽⁵⁾.

Los mecanismos subyacentes al catabolismo de la Lp(a) no están completamente determinados. Varios estudios han demostrado que la Lp(a) se une a receptores de LDL específicos, aunque con menor afinidad^(5,8). Su captación y depuración plasmática están mediadas por la apo(a) y ocurren principalmente en el hígado, desempeñando los riñones un papel menor⁽⁸⁾.

Fisiopatología

A pesar de los múltiples mecanismos fisiopatológicos propuestos, el rol de la Lp(a) en el desarrollo y la progresión de la ECV sigue siendo investigado⁽⁸⁾.

Se ha comprobado que las partículas de Lp(a) y apo(a) se depositan en la capa íntima de las arterias y también en injertos venosos de pacientes revascularizados, y que su ingreso a la pared depende de la concentración de Lp(a) en el plasma, del tamaño de sus partículas, de la presión arterial y de la permeabilidad arterial⁽⁸⁾.

La presencia de apo(a) le confiere a la Lp(a) algunas propiedades distintivas. Por un lado, su similitud estructural con el plasminógeno, ya mencionada, hace que compitan por los sitios de unión del plasminógeno, lo que interfiere en la fibrinólisis⁽⁸⁾. A su vez, la Lp(a) es más aterogénica que el LDL⁽¹⁾, ya que al oxidarse se une con mayor facilidad a los macrófagos, promoviendo la formación de células espumosas y acúmulo de colesterol en las placas ateroscleróticas⁽⁸⁾. También promueve la aterosclerosis a través del reclutamiento de células inflamatorias o a través de la unión de fosfolípidos oxidados^(1,10). Estas propiedades protrombóticas y proaterogénicas de la Lp(a) tienen influencia directa en el desarrollo, progresión y evolución de las ECV a través

Tabla 1. Mecanismos protrombóticos, proinflamatorios y proaterogénicos asociados a la lipoproteína (a).

Protrombóticos

- Glicación de la partícula de Lp(a).
- Aumenta la expresión y producción de PAI-1.
- Aumenta la actividad de TFPI.
- Aumenta la agregación plaquetaria.
- Disminuye la activación del plasminógeno.
- Disminuye la degradación de la fibrina.

Proinflamatorios

- Aumenta la oxidación de fosfolípidos.
- Regulación positiva de genes inflamatorios.
- Aumento de la producción y liberación de citoquinas proinflamatorias (por ejemplo, interleucina-8).
- Aumenta la quimiotaxis.
- Mayor capacidad de ingreso de los monocitos al endotelio.

Proaterogénicos

- Aumenta la proliferación de células del músculo liso.
- Aumenta la unión a la matriz de proteoglicanos.
- Aumenta la formación de células espumosas y del core necrótico.
- Aumenta la calcificación de la lesión aterosclerótica.
- Regulación positiva de las moléculas de adhesión.

PAI-1: inhibidor del activador de plasminógeno-1; TFPI: inhibidor de la vía del factor tisular.
Tabla adaptada de ⁽⁸⁾.

de múltiples mecanismos, que se resumen en la tabla 1 (modificada de ⁽⁸⁾).

La lipoproteína (a) como factor de riesgo cardiovascular

La Lp(a) elevada es una de las principales dislipemias hereditarias en pacientes con enfermedad coronaria (EC) prematura⁽⁸⁾. Se conoce desde hace años como factor de riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica y estenosis valvular aórtica. Sin embargo, su rol en la práctica clínica se encuentra subestimado⁽¹⁾.

Estudios epidemiológicos, genéticos (de randomización mendeliana y GWAS *genome-wide association study*) y metaanálisis han mostrado de ma-

nera concluyente que los niveles elevados de Lp(a) se asocian a un mayor riesgo de ECV^(1,2,11,12).

El estudio multicéntrico PROCARDIS (Precocious Coronary Artery Disease) Consortium, publicado por Clarke y colaboradores⁽¹¹⁾, analizó la asociación genética en 3.145 casos con EC y 3.352 controles. Se utilizó un chip de genes con más de 48.000 polimorfismos de nucleótidos simples (SNP, *single-nucleotide polymorphisms*) en 2.100 genes relacionados con ECV. Se identificaron tres regiones cromosómicas asociadas a un mayor riesgo de EC. De estas, la que codifica el gen *LPA* fue la que demostró la asociación más fuerte con EC. Las variantes rs10455872 y rs3798220 de este gen se asociaron de manera independiente a un mayor riesgo de EC, con un *odds ratio* de 1,70 (IC 95%, 1,49-1,95) para la primera variante y de 1,92 (IC 95%, 1,48-2,49) para la segunda. Ambas variantes asociaron una concentración plasmática elevada de Lp(a), un número reducido de copias en el gen *LPA* (que determina el número de repeticiones de KIV tipo 2) y un tamaño de Lp(a) pequeño.

En un metaanálisis de CardiogramPlus4CD Consortium se analizaron 63.746 casos con EC y 130.681 controles. Se combinaron datos de estudios genéticos a gran escala con el fin de identificar variantes de riesgo para EC e infarto de miocardio, encontrándose 15 nuevos alelos de riesgo relevantes. Con éstos se llega a un total de 46 loci de susceptibilidad para EC, de los cuales 12 muestran una asociación importante con la concentración de lípidos en sangre, sobre todo con colesterol-LDL, señalando al gen *LPA* como uno de los factores de riesgo monogénico más fuerte⁽¹³⁾.

El estudio The Emerging Risk Factors Collaboration analizó datos de 126.634 individuos de 36 cohortes prospectivas, entre los años 1970 y 2009, encontrando un aumento del riesgo de eventos coronarios de 16% por cada desvío estándar de aumento de los valores de Lp(a)⁽¹⁴⁾. La asociación entre niveles de Lp(a) y riesgo de EC es continua; luego de ajustar dicha asociación con otros factores de riesgo, ésta se modificó modestamente, lo que reafirma a la Lp(a) como un factor de riesgo independiente. A su vez, el riesgo es mayor cuanto mayores sean los niveles de Lp(a), mostrando una relación curvilínea.

En The Copenhagen City Heart Study el riesgo de infarto de miocardio se vio aumentado entre 1,6 y 2,6 veces para valores de Lp(a) entre 30-76 mg/dl (que corresponden a percentiles 67-90) y >117 mg/dl (>percentil 95), respectivamente, en comparación con individuos con concentraciones plasmáticas de Lp(a) menores a 5 mg/dl⁽¹²⁾. También en individuos con hipercolesterolemia familiar (HF) se observa un aumento aun mayor del riesgo en aquellos con niveles de Lp(a) >50 mg/dl, cuando se los

compara con individuos con HF y niveles de Lp(a) <50 mg/dl⁽¹⁵⁾.

Los estudios genéticos evidencian un riesgo más potente y lineal de la Lp(a) para ECV^(11,12), que el observado en estudios clínicos que muestran una relación más curvilínea⁽¹⁴⁾. La importancia de los resultados obtenidos de estudios genéticos es que reflejan el efecto de la exposición prolongada a niveles elevados de Lp(a), con menos factores de confusión que los observados habitualmente en los estudios clínicos⁽¹⁾. De todos modos, los datos publicados son consistentes en cuanto a la evidencia de que la Lp(a) es un factor de riesgo independiente de ECV^(1,11,12,14).

Lipoproteína (a) y estenosis valvular aórtica

También en estudios genéticos se encontró una fuerte asociación entre la calcificación valvular aórtica y la estenosis valvular aórtica, con la Lp(a)⁽²⁾. Un estudio prospectivo realizado con dos cohortes de pacientes (total 77.680 individuos) y con un seguimiento de hasta 20 años, encontró que los niveles plasmáticos elevados de Lp(a) y los SNP ya descritos en el gen *LPA* (rs10455872, rs3798220, número de copias de KIV tipo 2) se asociaron con un riesgo mayor de estenosis valvular aórtica y concluyen que niveles > 90 mg/dl predicen un riesgo tres veces mayor⁽³⁾. Asimismo, en otro estudio prospectivo de 220 individuos con estenosis aórtica leve a moderada preexistente, los niveles elevados de Lp(a) se asociaron a una tasa mayor de progresión de la estenosis⁽¹⁶⁾.

Lipoproteína (a) en la práctica clínica

En la prevención primaria de las ECV, el peso de la evidencia científica ha consolidado el paradigma del riesgo cardiovascular global.

La Lp(a) elevada es un factor de riesgo que reclasifica a los individuos en un nivel de riesgo superior al determinado por los scores; por otro lado, determina la necesidad de una evaluación de riesgo vascular precoz.

¿Qué valores de lipoproteína (a) se consideran elevados?

Existe una asociación continua e independiente entre la concentración de Lp(a) y el riesgo de desarrollo de ECV⁽¹⁴⁾. Esto determina que no haya consenso en cuanto al punto de corte, considerando algunos autores valores superiores a 50 mg/dl⁽¹⁰⁾ y otros superiores a 30 mg/dl⁽¹⁷⁾.

¿Para qué se deben pesquisar los niveles de lipoproteína (a)?

Como ya se analizó, la Lp(a) es un factor de riesgo genéticamente determinado, independiente^(1,8), y la presencia de niveles elevados es indicación de una

Tabla 2. Poblaciones en las que se recomienda la determinación de lipoproteína (a).

- Individuos con familiares directos con Lp(a) elevada.
- Familiares directos con enfermedad vascular precoz.
- Diagnóstico de hipercolesterolemia familiar.
- Individuos con riesgo entre bajo e intermedio o con riesgo intermedio de desarrollo de enfermedad cardiovascular en los próximos diez años.
- Pacientes con enfermedad vascular aterotrombótica precoz.
- Pacientes con recurrencia de eventos vasculares a pesar de tratamiento óptimo.
- Pacientes con diagnóstico de estenosis valvular aórtica severa precoz.

conducta terapéutica de mayor intensidad en la reducción del colesterol-LDL⁽⁷⁾. Dado el patrón de transmisión, autosómico dominante, los descendientes con Lp(a) elevada pueden beneficiarse de una estrategia precoz de prevención primaria intensa^(18,19). A su vez, en determinados casos los niveles altos de Lp(a) pueden tener indicación de tratamiento con aspirina.

¿En quiénes se deben pesquisar los niveles plasmáticos de lipoproteína (a)?

Población general

Se estima que el 20% de la población presenta valores de Lp(a) elevados⁽¹⁴⁾.

Algunos expertos⁽²⁰⁾ recomiendan su determinación rutinaria, para una detección precoz y optimización de estrategias de prevención primaria tanto en el individuo como en sus familiares. Además, los valores de Lp(a) extremadamente elevados (>180 mg/dl) tienen un riesgo de tres a cuatro veces superior que la población general de desarrollar EC. Esta tasa es similar a la observada en pacientes con diagnóstico de HF heterocigota.

De todos modos, dada la ausencia de estudios clínicos que evidencien una asociación directa entre la reducción de Lp(a) y la reducción de eventos cardiovasculares, la mayoría de las guías no recomiendan la determinación rutinaria, universal de Lp(a), sino en las situaciones analizadas en la tabla 2^(7,17,21).

Antecedentes familiares que justifican su determinación^(18,19)

Se debe realizar la determinación de los niveles plasmáticos de Lp(a) en todos los familiares de un

individuo con antecedente de Lp(a) elevada o enfermedad vascular aterotrombótica precoz.

Los pacientes con HF son de alto riesgo cardiovascular, y los niveles de Lp(a) elevados son indicación de una mayor intensidad en las medidas terapéuticas⁽⁷⁾.

En pacientes con HF heterocigota bajo tratamiento con estatinas se ha demostrado que valores de Lp(a) elevados, >30 mg/dl, son predictores de progresión del score de calcio, siendo el mismo un excelente marcador de la carga total del riesgo cardiovascular⁽²²⁾.

Pacientes entre 40 y 75 años en evaluación de riesgo cardiovascular

Dentro de este rango de edades se recomienda efectuar la estimación del riesgo de ECV a diez años. En los pacientes con riesgo límite (entre bajo e intermedio) y en los de riesgo intermedio de desarrollo de ECV, se recomienda su reclasificación determinando los niveles de Lp(a) a los efectos de guiar la intensidad de las medidas de prevención primaria^(7,17,23).

Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida

La Lp(a) acelera la progresión de la calcificación de las lesiones vasculares ateroscleróticas, por lo que se recomienda su determinación en casos de enfermedad vascular aterotrombótica precoz, coronaria o arterial periférica⁽¹²⁾, y cuando se presentan nuevos eventos de la enfermedad aterotrombótica a pesar de tratamiento óptimo con hipolipemiantes. Diversos estudios han demostrado el impacto pronóstico de la Lp(a) en el desarrollo de eventos vasculares adversos en pacientes con EC aguda o crónica^(24,25).

También los niveles plasmáticos elevados de Lp(a) se han relacionado fuertemente con estenosis valvular aórtica precoz. Por ejemplo, en los estudios de Copenhague se observó un riesgo incrementado de estenosis valvular aórtica progresivo concordante con el aumento de los sucesivos percentiles de los niveles de Lp(a)⁽³⁾.

¿Se debería reiterar la determinación de lipoproteína (a) en el tiempo?

Los niveles de Lp(a) en plasma son estables, dado que están en un 90% determinados genéticamente, asociados al gen *LPA*, siendo mínimo el impacto de la dieta y de los factores ambientales, por lo que no es necesaria su reiteración en el tiempo. La fluctuación de los niveles no es significativa en cada individuo⁽²⁶⁾.

De todos modos, el desarrollo de nuevos fármacos que han demostrado descenso significativo de los valores de hasta un 80% de los niveles basales podrían, en el caso de la generalización de su uso, modificar esta recomendación (tabla 3)^(10,17).

Tratamiento

La base del tratamiento farmacológico en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad aterosclerótica vascular se encuentra centrada en las estatinas y la reducción de LDL. Ante valores elevados de Lp(a) se debería considerar una mayor intensidad del tratamiento con estatinas en cada nivel de riesgo. Al descender el LDL disminuyen los riesgos causados por Lp(a), ya que ésta es transportada por la partícula de LDL y provoca daño unida a la misma. Los eventos adversos vasculares provocados por la Lp(a) se atenúan hasta hacerse no significativos cuando se asocian a valores de LDL < 70 mg/dl en pacientes bajo tratamiento con estatinas⁽²⁷⁾.

Los inhibidores de la *proprotein convertase subtilisin kexin 9* (PCSK9) han demostrado lograr reducir la Lp(a) en un 30%^(28,29). Se recomiendan en pacientes con HF y Lp(a) elevada que no logran el objetivo de LDL óptimo establecido (recomendación IIa)⁽⁷⁾.

La niacina logra un descenso significativo de los niveles de Lp(a) de hasta 38%, pero no se ha demostrado que este descenso tenga impacto en el riesgo de desarrollar ECV, por lo que su papel en el tratamiento de la Lp(a) elevada no está bien establecido⁽³⁰⁾.

Los oligonucleótidos antisentido son drogas que actúan inhibiendo la transcripción del gen de la Lp(a), logrando descender los niveles de Lp(a) hasta en un 90%. Si bien los resultados iniciales son prometedores, aún no hay recomendaciones sobre su uso en la práctica clínica⁽⁸⁾. Se beneficiarían sobre todo aquellos con Lp(a) muy elevada; en estos pacientes, la reducción de 100 mg/dl de Lp(a) permitiría reducir hasta en un 40% el riesgo de eventos vasculares.

La lipoprotein-aféresis remueve en forma extracorpórea las lipoproteínas plasmáticas reduciendo la Lp(a) en un 50%, si bien algunos estudios han demostrado resultados positivos en cuanto a reducción de eventos cardiovasculares, el pequeño número de pacientes estudiado no permite establecer una recomendación firme al respecto^(31,32).

El papel del ácido acetilsalicílico

Las propiedades protrombóticas de la Lp(a) explicarían el beneficio del ácido acetilsalicílico (AAS) en determinados pacientes con Lp(a) elevada. En el estudio Women's Health Study, las portadoras de una variante de apo(a) tenían valores elevados de Lp(a), duplicando el riesgo de ECV, y se beneficiaron del uso de AAS⁽³³⁾.

El AAS podría reducir los niveles de Lp(a) actuando sobre la transcripción del gen *LPA*, independientemente de la ciclooxigenasa⁽³⁴⁾.

Tabla 3. Lipoproteína (a) elevada en la práctica clínica.

Prevalencia	20% de la población general
Definición de Lp(a) elevada	> 30 mg/dl ⁽¹⁰⁾ > 50 mg/dl ⁽¹⁷⁾
Importancia de su pesquisa	<ul style="list-style-type: none">• Factor de riesgo para desarrollo de enfermedad vascular y estenosis valvular aórtica.• Reclasificación del riesgo cardiovascular.• Optimizar el tratamiento.• Diagnóstico precoz del paciente y sus familiares.

De acuerdo a las últimas recomendaciones sobre el uso de AAS en prevención primaria, se podría considerar en pacientes entre 40 y 70 años con alto riesgo cardiovascular y con bajo riesgo de sangrado (indicación clase IIb)⁽²³⁾. La presencia de Lp(a) elevada favorece la indicación de AAS.

Conclusión

La Lp(a) elevada es una de las principales dislipemias hereditarias en pacientes con EC precoz, por sus propiedades protrombóticas y proaterogénicas. Constituye un factor causal de desarrollo de ECV.

Se sugieren pautas sobre el uso de la Lp(a) en el consultorio en lo que respecta a su determinación y a las medidas terapéuticas recomendadas.

Fernando Machado, <https://orcid.org/0000-0001-9344-2403>
Ximena Reyes, <https://orcid.org/0000-0003-1988-6799>

Bibliografía

1. **Tsimikas S.** A Test in Context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69(6):692-711. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.042
2. **Gencer B, Kronenberg F, Stroes E, Mach F.** Lipoprotein(a): the revenant. *Eur Heart J.* 2017; 38(20): 1553-60. doi: 10.1093/eurheartj/ehx033
3. **Kamstrup P, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard B.** Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(5):470-7. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.038
4. **Verbeek R, Hoogeveen R, Langsted A, Stiekena L, Verweij S, Hovingh G, et al.** Cardiovascular disease risk associated with elevated lipoprotein(a) attenuates at low low-density lipoprotein cholesterol le-

- vels in a primary prevention setting. *Eur Heart J*. 2018; 39(27):2589-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehy334
5. **Maranhão R, Carvalho P, Strunz C, Pileggi F.** Lipoprotein (a): structure, pathophysiology and clinical implications. *Arq Bras Cardiol*. 2014; 103(1): 76-84. doi: 10.5935/abc.20140101
 6. **Grundy S, Stone N, Bailey A, Beam C, Birtcher K, Blumenthal R, 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. *Circulation* 2019; 139(25):e1082-143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625
 7. **Catapano A, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman M, Drexel H, et al.** Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias. *Rev Esp Cardiol*. 2017; 70(2):115.e1-64. doi: 10.1016/j.recesp.2016.11.052
 8. **Saeed A, Virani S.** Lipoprotein(a) and cardiovascular disease: current state and future directions for an enigmatic lipoprotein. *Front Biosci* 2018; 23:1099-112.
 9. **Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, Utermann G.** Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *J Lipid Res*. 2016; 57(8):1339-59. doi: 10.1194/jlr.R067314
 10. **Nordestgaard B, Chapman M, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts G, et al.** Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010; 31(23):2844-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehq386
 11. **Clarke R, Peden J, Hopewell J, Kyriakou T, Goel A, Heath S, et al.** Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med* 2009; 361(26):2518-28. doi: 10.1056/NEJMoa0902604
 12. **Kamstrup P, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard B.** Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 2009; 301(22):2331-9. doi: 10.1001/jama.2009.801
 13. **CARDIOGRAMplusC4D Consortium.** Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2013; 45(1):25-33. doi: 10.1038/ng.2480
 14. **Erqou S, Kaptoge S, Perry P, Di Angelantonio E, Thompson A, White I, et al.** Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009; 302(4):412-23. doi: 10.1001/jama.2009.1063
 15. **Langsted A, Kamstrup P, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard B.** High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolaemia: a prospective cohort study. *Lancet Diabete Endocrinol*. 2016; 4(7):577-87. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30042-0
 16. **Capoulade R, Chan K, Yeang C, Mathieu P, Bossé Y, Dumesnil J, et al.** Oxidized phospholipids, lipoprotein(a), and progression of calcific aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(11): 1236-46. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.020
 17. **Anderson T, Grégoire J, Pearson G, Barry A, Couture P, Dawes M, et al.** 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2016; 32(11): 1263-82. doi: 10.1016/j.cjca.2016.07.510
 18. **Schultz J, Schreffler D, Sing C, Harvie N.** The genetics of the Lp antigen: I. Its quantitation and distribution in a sample population. *Ann Hum Genet*. 1974; 38(1):39-46. doi:10.1111/j.1469-1809.1974.tb01991
 19. **Sing C, Schultz J, Shreffler D.** The genetics of the Lp antigen: II. A family study and proposed models of genetic control. *Ann Hum Genet*. 1974; 38(1):47-56. doi: 10.1111/j.1469-1809.1974.tb01992
 20. **Waldeyer C, Makarova N, Zeller T, Schnabel R, Brunner F, Jørgensen 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(32):2490-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehx166
 21. **Stone N, Robinson J, Lichtenstein A, Bairey Merz C, Blum C, Eckel R, et al.** 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129(25 Suppl 2):S1-45. doi:10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a
 22. **Ichikawa K, Miyoshi T, Nakamura K, Ito H.** The impact of high baseline lipoprotein(a) level on coronary artery calcification progression determined with CT: subanalysis of a prospective multicenter trial. *Eur Heart J*. 2018; 39 (Suppl 1):295. doi: 10.1093/eurheartj/ehy565.P1547
 23. **Arnett D, Blumenthal R, Albert M, Buroker A, Goldberger Z, Hahn E, et al.** 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019. doi: 10.1161/CIR.0000000000000678
 24. **Shen Y, Ding F, Zhang R, Yang Z, Hu J, Shen W.** Impact of lipoprotein (a) interactions with low-density lipoprotein cholesterol on coronary collateralization in patients with stable coronary artery disease and chronic total occlusion. *Eur Heart J*. 2017; 38(Suppl 1):388. doi: 10.1093/eurheartj/ehx502.P1753
 25. **Uemura Y, Mitsuda T, Ishikawa S, Koyasu M, Uchikawa T, Takemoto K, et al.** Prognostic im-

- fact of lipoprotein(a) on adverse vascular events in patients with acute myocardial infarction: P467. [Poster Session 3]. En: Acute Cardiovascular Care 2016, 15-17 October 2016, Lisbon – Portugal.
26. **von Eckardstein A.** Will you, nill you, I will treat you: the taming of lipoprotein(a). *Eur Heart J.* 2017; 38(20):1570-2. doi: 10.1093/eurheartj/ehx232
 27. **Nicholls S, Tang W, Scoffone H, Brennan D, Hartiala J, Allayee H, et al.** Lipoprotein(a) levels and long-term cardiovascular risk in the contemporary era of statin therapy. *J Lipid Res.* 2010; 51(10):3055-61. doi: 10.1194/jlr.M008961
 28. **Stein E, Swergold G.** Potential of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 based therapeutics. *Curr Atheroscler Rep.* 2013; 15(3):310. doi: 10.1007/s11883-013-0310-3
 29. **Raal F, Giugliano R, Sabatine M, Koren M, Langslet G, Bays H, et al.** Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(13):1278-88. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.006
 30. **Bennet A, Di Angelantonio E, Erqou S, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Woodward M, et al.** Lipoprotein(a) levels and risk of future coronary heart disease: large-scale prospective data. *Arch Intern Med.* 2008; 168(6):598-608. doi: 10.1001/archinte.168.6.598
 31. **Bambauer R, Bambauer C, Lehmann B, Latza R, Schiel R.** LDL-apheresis: technical and clinical aspects. *Scientific World Journal* 2012; 2012:314283. doi: 10.1100/2012/314283
 32. **Khan T, Hsu L, Arai A, Rhodes S, Pottle A, Wage R, et al.** Apheresis as novel treatment for refractory angina with raised lipoprotein(a): a randomized controlled cross-over trial. *Eur Heart J.* 2017; 38(20):1561-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehx178
 33. **Chasman D, Shiffman D, Zee R, Louie J, Luke M, Rowland C, et al.** Polymorphism in the apolipoprotein(a) gene, plasma lipoprotein(a), cardiovascular disease, and low-dose aspirin therapy. *Atherosclerosis* 2009; 203(2):371-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.019
 34. **Akaike M, Azuma H, Kagawa A, Matsumoto K, Hayashi I, Tamura K, et al.** Effect of aspirin treatment on serum concentrations of lipoprotein(a) in patients with atherosclerotic diseases. *Clin Chem.* 2002; 48(9):1454-9.