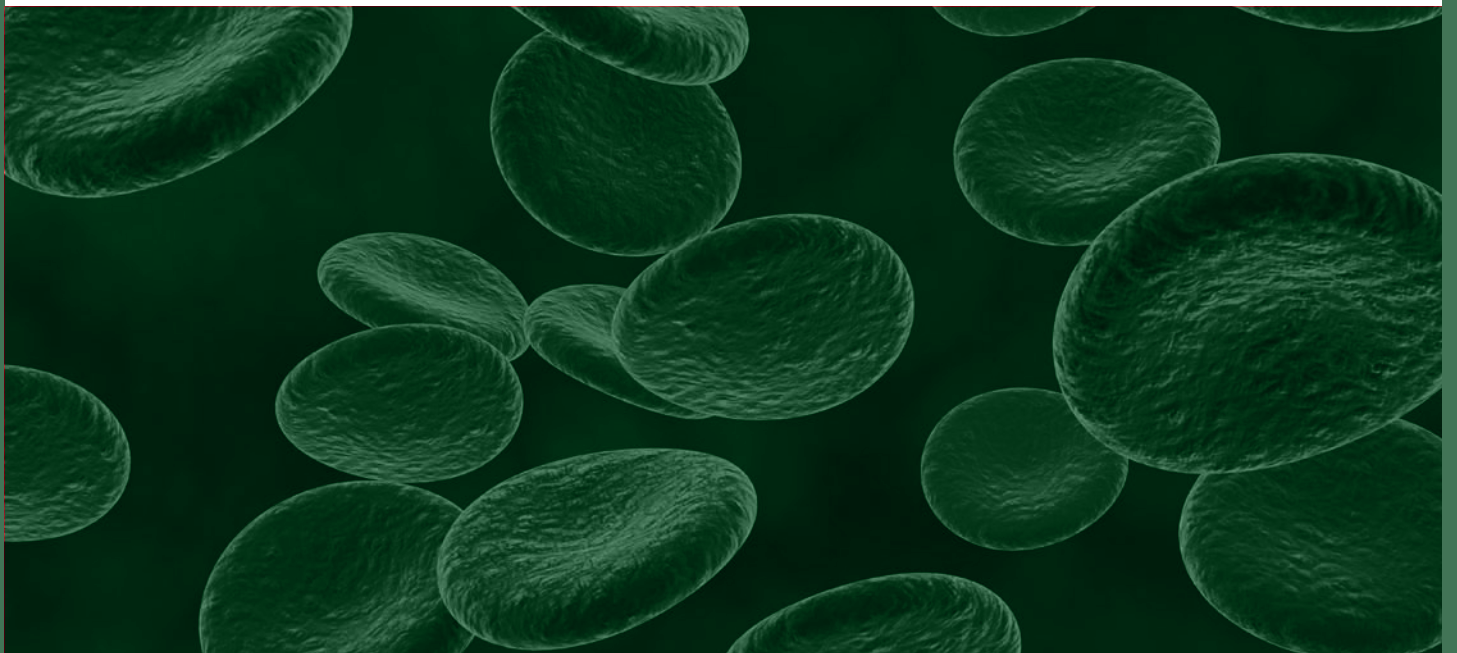


SALUD CARDIOVASCULAR



LÍPIDOS Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Coordinación científica:
Juan Francisco Merino Torres

SUMARIO

■ ACTUALIZACIÓN, **Puesta al día en lipoproteína(a)**, por **Juan Francisco Merino Torres** 2 ■

La lipoproteína(a) [Lp(a)] es un tipo de lipoproteína de baja densidad en cuya estructura participa una glucoproteína, la apolipoproteína(a) [Apo(a)]. Los valores elevados de Lp(a) son uno de los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular arteriosclerótica. Hay varios mecanismos implicados en el riesgo cardiovascular de los valores elevados de Lp(a) y que el autor revisa con detalle en esta actualización.

■ PUESTA AL DÍA 9 ■

En esta sección se incluyen breves comentarios de una selección de artículos de interés para el lector relacionados con la lipoproteína(a) [Lp(a)]: asociación con hipercolesterolemia familiar heterocigota, genotipos de la Lp(a), terapia endovascular periférica y niveles altos de Lp(a).

■ EN EL PUNTO DE MIRA 13 ■

Análisis infográfico de Wang ZW, Li M, Li JJ, Liu NF. Association of lipoprotein(a) with all-cause and cause-specific mortality: A prospective cohort study. *Eur J Intern Med.* 2022;S0953-6205(22)00331-4.

■ ENTREVISTA, **Dr. Sergio Martínez** 16 ■

Profesor Titular, Departamento de Medicina, Universitat de València. Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Es miembro del Grupo de Investigación sobre Riesgo Cardiometabólico y Diabetes-INCLIVA de Valencia.

COORDINACIÓN

Juan Francisco Merino Torres

Departamento de Medicina, Universitat de València, Valencia.

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.

Unidad Mixta de Investigación en Endocrinología, Nutrición y Dietoterapia,

Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia.

PUESTA AL DÍA EN LIPOPROTEÍNA(a)

Juan Francisco Merino Torres

Departamento de Medicina, Universitat de València, Valencia.

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.

Unidad Mixta de Investigación en Endocrinología, Nutrición y Dietoterapia, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia.

■ INTRODUCCIÓN

La lipoproteína(a) [Lp(a)] es un tipo de lipoproteína de baja densidad en cuya estructura participa una glucoproteína, la apolipoproteína(a) [Apo(a)], unida covalentemente a la ApoB por un puente disulfuro. La Apo(a) contiene 5 dominios kringle ricos en cisteína, de ellos el cuarto comparte similitudes con el plasminógeno, proteína plasmática que una vez activada disuelve los coágulos.

Los valores elevados de Lp(a) son uno de los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (CV) arteriosclerótica. Hay varios mecanismos implicados en el riesgo CV (RCV) de los valores elevados de Lp(a) y que se citarán con posterioridad.

■ DETERMINANTES DE LOS VALORES DE LIPOPROTEÍNA(a)

Los valores de Lp(a) oscilan entre 0,1-300 mg/dL y están determinados en más del 90% por factores genéticos. A la edad de 5 años se suelen alcanzar los valores adultos, si bien pueden ir incrementándose hasta la edad adulta. El llamado kringle IV y sus polimorfismos explican el 30-70% de la variabilidad en su concentración.

Factores como la etnia y el sexo también influyen en sus valores. Las cifras son más elevadas en la población

negra que en la china, la población blanca ocupa una posición intermedia. Asimismo, por lo general los valores en mujeres suelen ser un 5-10% superiores a los de los varones y suelen incrementarse discretamente en la menopausia.

Aunque en menor medida, también se han descrito factores no genéticos que modulan las cifras de Lp(a), la **Tabla 1** describe algunos de los que se han evaluado. La poca influencia de factores ambientales hace que los valores de Lp(a) se mantengan más o menos constantes a lo largo de la vida y que sean similares entre familiares. Esta es la principal razón por la que no se considera necesario repetir la determinación de Lp(a), salvo que se quiera evaluar la respuesta a un tratamiento, en cuyo caso siempre se debería utilizar la misma técnica de determinación.

La determinación de Lp(a) es compleja y debe realizarse en un laboratorio acreditado. Se recomienda realizarla en valores molares (nmol/L) más que de masa (mg/dL). La técnica de elección es ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*). No se recomienda convertir por un factor multiplicador los valores de mmol/L a mg/dL ni viceversa.

Es importante tener en consideración que la determinación de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) incluye el componente de Lp(a). Podría darse el caso de un paciente con una importante fracción de LDL determinada por Lp(a), en este caso, el tratamiento con estatina evidenciará un menor descenso en cLDL del esperable, dado que estas no son tan efectivas en el descenso de Lp(a).

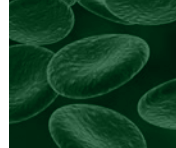


Tabla 1. Determinantes no genéticos en la concentración de lipoproteína(a)

Condición/intervención	Efecto sobre los niveles de Lp(a)
Estilo de vida	
Reemplazo de grasas saturadas en la dieta por carbohidratos o grasas no saturadas	~10-15% de aumento
Dieta baja en carbohidratos y rica en grasas saturadas	~15% de disminución
Ayuno	Ninguno
Actividad física	Ninguna/mínima
Hormonas y condiciones relacionadas	
Hipertiroidismo	Disminución Aumento del 20 al 25% con tratamiento antitiroideo o con yodo radiactivo
Hipotiroidismo	Aumento Disminución del 5 al 20% con tratamiento sustitutivo
Hormonas de crecimiento	Aumento de 2x con terapia
Hormonas sexuales endógenas	Ninguna/mínima
Embarazo	Incremento 2x
Menopausia	Ninguna/mínima
Terapia hormonal sustitutiva en posmenopausia	~ 25% de disminución
Castración quirúrgica o bioquímica en varones	Pequeño aumento
Ovariectomía o tratamiento antagonista del receptor de estrógeno	Pequeño aumento
Enfermedad renal crónica	
Síndrome nefrótico	Aumento de 3 a 5 veces (frente a control)
Pacientes en diálisis peritoneal	2x aumento (frente a control)
Tratamiento de hemodiálisis y enfermedad renal crónica	Aumentos de portadores de isoformas grandes de Apo(a)
Trasplante renal	~ Normalización de niveles
Insuficiencia hepática	
Trasplante hepático	Disminución, dependiendo de la causa Cambios de la isoforma Apo(a) a la del donante, con los cambios correspondientes en los niveles de Lp(a)
Inflamación y condiciones relacionadas	
Afecciones de fase aguda graves y potencialmente mortales (sepsis, quemaduras graves)	Disminución
Varias condiciones inflamatorias	Aumento
Tocilizumab (inhibidor de la IL-6)	Disminución de aproximadamente el 30-40%
Inhibidores de la proteasa o terapia antirretroviral	Aumento
Estatinas	Puede aumentar ligeramente la Lp(a) (pero los estudios son heterogéneos)
Contaminación del aire (partículas finas, PM2.5)	Ligero aumento

Apo(a): apolipoproteína(a); IL: interleucina; Lp(a): lipoproteína(a); PM: materia particulada.
 Modificada de Kronenberg *et al.*, 2022.

MECANISMOS IMPLICADOS EN EL RIESGO CARDIOVASCULAR DE LA LIPOPROTEÍNA(a)

Los valores de Lp(a) contribuyen al RCV global y deberán tenerse en cuenta en su valoración (Figura 1). Los valores elevados de Lp(a) pueden favorecer la arteriosclerosis por distintos mecanismos, como la fibrinólisis, la inflamación, la disfunción endotelial y el estrés oxidativo.

La Apo(a) comparte similitud con el plasminógeno, de manera que interfiere con la fibrinólisis al competir con este en su unión a la fibrina. Sin embargo, esta característica no parece ser determinante en el RCV de la macromolécula de Lp(a).

Sí que se ha demostrado su capacidad de unión a macrófagos, que promueve la formación de células espumosas y el depósito de colesterol en la placa de ateroma.

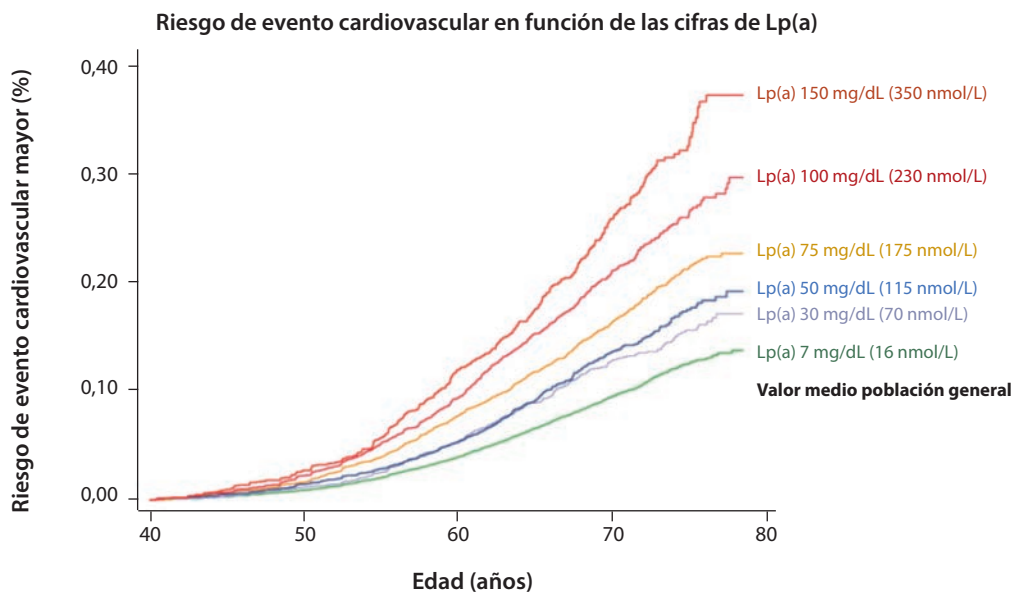
De hecho, se observa la presencia de depósitos de Lp(a) en las placas de ateroma coronarias. Este depósito subendotelial va a ser uno de los determinantes de disfunción endotelial.

El depósito subendotelial y la movilización de macrófagos condicionan la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo observado en los estudios de la placa de ateroma de los pacientes con valores más elevados de Lp(a).

LIPOPROTEÍNA(a) Y RIESGO CARDIOVASCULAR

La Lp(a) es un factor de riesgo para la enfermedad arteriosclerótica CV, incluyendo la enfermedad coronaria y la cerebrovascular. Los pacientes con valores más elevados de Lp(a) presentan un incremento del RCV de más del 20% (Figuras 1 y 2).

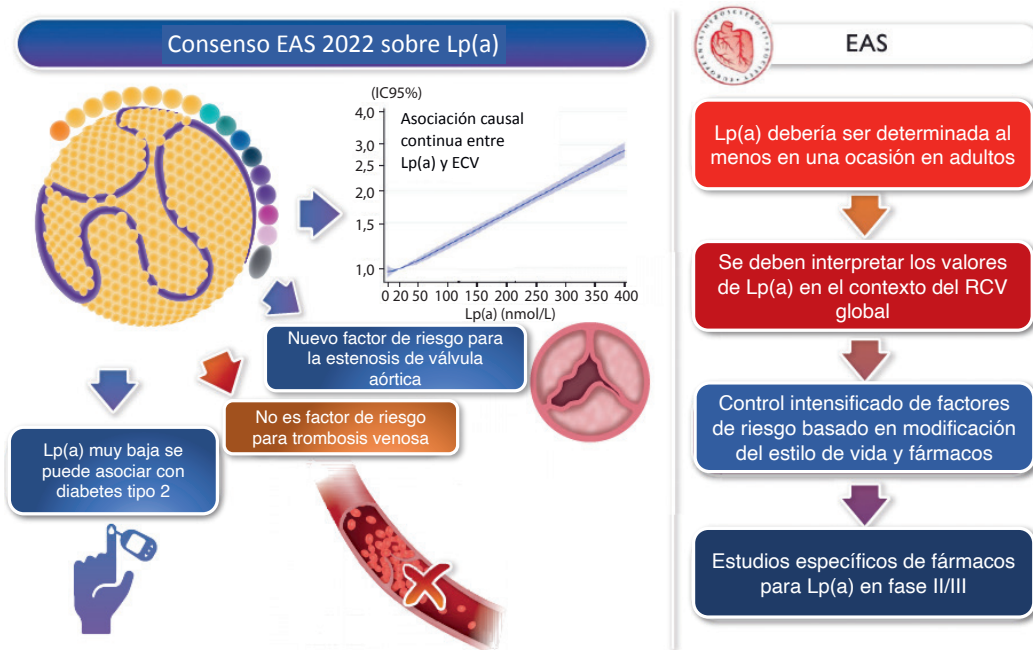
FIGURA 1. Distribución de la concentración de Lp(a) y eventos cardiovasculares mayores. La figura muestra el riesgo de evento a lo largo de los años en función del valor de Lp(a) en varones de etnia europea obtenido de muestras del biobanco de UK. Los pacientes se agruparon por valores de Lp(a), y la incidencia de eventos cardiovasculares mayores se extrapolaron a los 80 años.



Lp(a): lipoproteína(a).

Modificada del documento de consenso de la *European Atherosclerosis Society* (Kronenberg et al., 2022).

FIGURA 2. La evidencia actual demuestra una asociación causal continua en diferentes etnias entre la concentración de Lp(a) y los ECV, incluida la estenosis de la válvula aórtica, pero no para los eventos tromboticos venosos. Un metanálisis de estudios prospectivos muestra que los niveles muy bajos de Lp(a) están asociados con un mayor riesgo de diabetes mellitus. Para la práctica clínica, la Lp(a) se debe medir al menos una vez en adultos e interpretar los resultados en el contexto del riesgo cardiovascular global absoluto de un paciente, con recomendaciones sobre intensificación del manejo temprano de los factores de riesgo mediante la modificación del estilo de vida.



EAS: *European Atherosclerosis Society*; ECV: eventos cardiovasculares; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; Lp(a): lipoproteína(a); RCV: riesgo cardiovascular. Modificado del documento de consenso de la *European Atherosclerosis Society* (Kronenberg *et al.*, 2022).

En el estudio FOURIER con evolocumab, los pacientes con valores elevados de Lp(a) (> 165 mmol/L) tenían un mayor riesgo de muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio o necesidad de revascularización (*hazard ratio*: 1,22; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,01-1,48).

Por otra parte, en una revisión sistemática que incluye 6 estudios, el riesgo relativo para sufrir un accidente cerebrovascular isquémico en los pacientes con valores elevados de Lp(a) fue de 2,14 (IC95%, 1,85-2,97), siendo superior en varones.

Globalmente se acepta que, en prevención primaria, valores por encima del percentil 75 aumentan el riesgo de infarto de miocardio, y valores por encima del per-

centil 95 incrementan el riesgo de ictus y de insuficiencia cardíaca. En el caso de prevención secundaria, los estudios coinciden en un mayor riesgo de eventos isquémicos para los pacientes con mayores cifras de Lp(a), pero con cierta heterogeneidad en los puntos de corte, posiblemente determinada por el tratamiento hipolipemiante de base.

Una especial mención merece su asociación con enfermedades metabólicas prevalentes. En el caso de la hipercolesterolemia familiar se observa con mayor frecuencia cifras elevadas de Lp(a) en los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota. Los mecanismos implicados en esta asociación son desconocidos pero, en cualquier caso, suponen un incremento del RCV.

Por otra parte, algunos estudios relacionan los niveles bajos de Lp(a) con un mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2. En un metanálisis se concluye un riesgo del 38% (IC95%, 29-48%). Los mecanismos implicados no están claros, y tampoco está claro si esto supondrá un mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2 para los tratamientos que consigan un importante descenso en los valores de Lp(a).

■ CUÁNDO DETERMINAR LIPOPROTEÍNA(a)

Las guías de práctica clínica no coinciden en este punto. Se acepta como recomendación general determinar Lp(a) al menos en una ocasión en adultos, de esta manera se identificarán los casos con valores muy elevados (> 180 mg/dL, 430 nmol/L), que se consideran con un RCV similar a los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota.

En general se acepta que la determinación de Lp(a) es de ayuda en pacientes de entre 40-75 años de

edad, sin diabetes y con RCV límite, para intensificar el tratamiento hipolipemiante y minimizar los casos de RCV residual.

■ TRATAMIENTO DEL AUMENTO DE LIPOPROTEÍNA(a)

Hay escasos estudios que avalen el tratamiento de Lp(a), ya que pocos han demostrado que el descenso de Lp(a) disminuye la enfermedad CV. A día de hoy, la recomendación pasa por tratar las cifras de cLDL con estatinas, asociadas o no a ezetimiba, y en los casos en que no se alcanzan objetivos, añadir inhibidores de PCSK9.

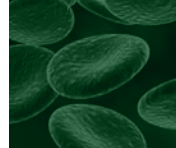
Cuando se hayan alcanzado los objetivos de LDL y existan cifras de Lp(a) consideradas de riesgo para el desarrollo de eventos CV, se deberá plantear un tratamiento específico. En este sentido, los resultados demuestran escasos beneficios con las terapias disponibles en la actualidad (**Tabla 2**).

Tabla 2. Tratamientos hipolipemiantes aprobados y en desarrollo

Fármaco	Diana terapéutica	Fase de desarrollo	Reducción Lp(a)	Reducción cLDL
Tratamientos hipolipemiantes aprobados				
Estatina	HMGCR	Disponible	Cambios mínimos	20-50%
Ezetimiba	NPC1L1	Disponible	0-7% (en tratamiento con estatina)	18-22% (en tratamiento con estatina)
Aféresis de lipoproteínas	Lipoproteínas circulantes	Disponible	63%	64%
Ácido bempedoico	ACLY	Disponible, no financiado en España	Cambios mínimos	17-21%
Anticuerpo monoclonal inhibidor de PCSK9	PCSK9	Disponible	23-27% (en tratamiento con estatina y ezetimiba)	50-60% (en tratamiento con estatina y ezetimiba)
Inclisiran	PCSK9	Disponible, sin precio asignado	22%	50%
Tratamientos dirigidos a Lp(a)				
Pelacarsen	ASO con unión GalNAc3	Fase III	80%	10-20%
Olpasiran	siRNA	Fase II	Hasta el 90%	Sin cambios
SLN360	siRNA	Fase I	Hasta el 98%	Hasta el 25%

ACLY: ATP citrato liasa; ASO: antisense oligonucleotido; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; Gal-NAC3: N-acetylgalactosamina; HMGCR: 3-hidroxy-3-metilglutaril coenzima reductasa; Lp(a): lipoproteína(a); NPC1L1: Niemann-Pick-like proteína 1C1; PCSK9i: inhibidor de la pro-proteína convertasa subtilisin kexin tipo 9; siRNA: *small interfering RNA*.

Modificada de Nurmohamed *et al.*, 2022.



Las estatinas disminuyen discretamente las cifras de Lp(a). Ezetimiba, por su parte, ha demostrado un ligero efecto en los valores de Lp(a), tanto en monoterapia como asociada a estatina. En los estudios que aportan un descenso, este es tan discreto que no se considera clínicamente relevante.

La aféresis de lipoproteínas sí que se ha mostrado eficaz. Está indicada en hipercolesterolemia familiar homocigota para descender las lipoproteínas con ApoB, por tanto, tanto la LDL como la Lp(a). En este sentido, la aféresis es la única terapia aprobada por la FDA (*Food and Drug Administration*) para descender las cifras elevadas de Lp(a), con descensos de hasta el 63%.

El ácido bempedoico consigue descensos de cLDL del 20%, pero los datos publicados no muestran descensos relevantes en el caso de la LP(a). Actualmente, en España no está aceptada su financiación.

La inhibición de PCSK9 sí que ha aportado descensos de interés. Tanto evolocumab como alirocumab han demostrado descensos en sus estudios pivotaes de fase III. Evolocumab mostró descensos de Lp(a) del 27% tras 2,2 años de tratamiento en el estudio FOURIER. Por su parte, alirocumab mostró descensos en Lp(a) del 23% a los 2,8 años de tratamiento en el estudio ODYSSEY. En ambos casos, el porcentaje de descenso dependió mucho del valor basal. El nuevo agente de este grupo, inclisiran, que actúa sobre el ARNm del PCSK9, en los estudios ORION presenta reducciones similares en LDL, ApoB y Lp(a) en su programa de desarrollo.

Los nuevos fármacos en desarrollo en fases I y II, que se han desarrollado específicamente para el tratamiento del riesgo residual dependiente de Lp(a): pelacarsen, olpasiran y SLN360, aportan mejores datos.

Pelacarsen está dirigido al ARNm de la Apo(a) y se administra mediante una inyección subcutánea mensual, con descensos de Lp(a) del 80%. Como efectos adversos se han descrito reacciones locales y, en general, se muestra seguro y bien tolerado.

Olpasiran es un ARNpi dirigido específicamente al ARNm de la Lp(a), con descensos en los estudios previos del 90% y administración subcutánea cada 3-6 meses.

Finalmente, SLN360 es también un ARNpi en fase I con descensos de Lp(a) del 98% y buena tolerancia.

CONCLUSIONES

- ▶ La Lp(a) es un factor de RCV, con un aumento de este lineal en función de los valores de Lp(a). Se consideran valores de riesgo los mayores de 125 nmol/L (30-50 mg/dL) y especialmente los mayores de 430 nmol/L (180 mg/dL).

- ▶ Aunque no existen suficientes estudios que justifiquen el tratamiento específicamente dirigido al descenso de Lp(a), los datos disponibles recomiendan tenerla presente en la evaluación global del RCV.
- ▶ En los casos con valores de Lp(a) mayores de 125 nmol/L (50 mg/dL) se recomienda ser más agresivo en el objetivo de descenso del cLDL, sobre la base del mayor RCV residual.
- ▶ Para los casos en que se han agotado todas las opciones terapéuticas y no se ha conseguido el objetivo de descenso de LDL, actualmente no existen claras recomendaciones para conseguir un mayor descenso de Lp(a) si está elevada. Las nuevas moléculas en desarrollo aportarán resultados en este sentido.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Alonso R, Andres E, Mata N, *et al.* Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1982-9.
- Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, *et al.* Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. *J Clin Invest.* 1992;90:52-60.
- Cegla J, France M, Marcovina SM, Neely RDG. Lp(a): When and how to measure it. *Ann Clin Biochem.* 2021;58:16-21.
- De Boer LM, Oorthuys AOJ, Wiegman A, *et al.* Statin therapy and lipoprotein(a) levels: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29:779-92.
- Deb A, Caplice NM. Lipoprotein(a): new insights into mechanisms of atherogenesis and thrombosis. *Clin Cardiol.* 2004;27:258-64.
- Erqou S, Thompson A, Di Angelantonio E, *et al.* Apolipoprotein(a) isoforms and the risk of vascular disease: systematic review of 40 studies involving 58,000 participants. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2160-7.
- 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. *Circulation.* 2019;139:e1046-81.
- Gudbjartsson DF, Thorgerirsson G, Sulem P, *et al.* Lipoprotein(a) Concentration and Risks of Cardiovascular Disease and Diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:2982-94.
- Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, *et al.* Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J.* 2022;43:3925-46.
- Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) and high risk of mortality. *Eur Heart J.* 2019;40:2760-70.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, *et al.*; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41:111-88.
- Moriarty PM, Gray JV, Gorby LK. Lipoprotein apheresis for lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *J Clin Lipidol.* 2019;13:894-900.
- Nurmohamed NS, Kraaijenhof JM, Stroes ESG. Lp(a): a New Pathway to Target? *Curr Atheroscler Rep.* 2022;24:831-8.

- O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, *et al.* Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2019;139:1483-92.
- O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B. Small Interfering RNA to Reduce Lipoprotein(a) in Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2022;387:1855-64.
- Ray KK, Wright RS, Kallend D, *et al.* Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382:1507-19.
- Rosenson RS, Stein JH, Durrington P. Lipoprotein(a). En: Freeman MW, Parikh N, editors. UpToDate; 2022 [consultado 20-10-2022] Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/lipoprotein-a>
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, *et al.*; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-22.
- Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Pirro M, *et al.* Impact of ezetimibe on plasma lipoprotein(a) concentrations as monotherapy or in combination with statins: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2018;8:17887.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, *et al.*; ODYSSEY Steering Committee and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097-107.
- Stiekema LCA, Prange KHM, Hoogeveen RM, *et al.* Potent lipoprotein(a) lowering following apolipoprotein(a) antisense treatment reduces the pro-inflammatory activation of circulating monocytes in patients with elevated lipoprotein(a). *Eur Heart J*. 2020;41:2262-71.
- Trinder M, DeCastro ML, Azizi H, *et al.* Ascertainment Bias in the Association Between Elevated Lipoprotein(a) and Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2682-93.
- Tsimikas S, Gordts PLSM, Nora C, Yeang C, Witztum JL. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *Eur Heart J*. 2020;41:2275-84.
- Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, *et al.* Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2020;382:244-55.
- 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.

CARACTERIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD POLIVASCULAR EN LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA: SU ASOCIACIÓN CON LOS NIVELES DE LIPOPROTEÍNA(a) CIRCULANTE

Funabashi S, Kataoka Y, Hori M, *et al.* **Characterization of Polyvascular Disease in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: Its Association With Circulating Lipoprotein(a) Levels.** *J Am Heart Assoc.* 2022;11:e025232.

La hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) es un trastorno genético que se caracteriza por una marcada elevación de los niveles de cLDL (colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad). La lipoproteína(a) [Lp(a)] es una lipoproteína aterogénica que eleva los riesgos de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) relacionada con la HFHe. Se desconoce si el nivel de Lp(a) circulante se asocia con la propagación polivascular de la aterosclerosis en sujetos con HFHe.

En este estudio se analizaron 370 sujetos con HFHe clínicamente diagnosticada a los que se realizó una evaluación de las arterias sistémicas. La enfermedad polivascular (poliVD) se definió como la presencia de más de 2 condiciones de aterosclerosis coexistentes, incluidas la enfermedad arterial coronaria (EAC), la estenosis carotídea o la enfermedad arterial periférica (EAP).

En el presente estudio, el 72,4% (268/370) de los pacientes con HFHe no tenían ninguna ECVA, mientras que el 21,9% (81/370) y el 5,7% (21/370) de ellos presentaban 1 condición de aterosclerosis o poliVD, respectivamente.

Como era de esperar, la EAC era la enfermedad concomitante más frecuente (26,8%, 99/370), seguida de la estenosis carotídea (4,6%, 17/370) y la EAP (3,0%, 11/370). En cuanto a la poliVD, la concomitancia de EAC con estenosis carotídea o EAP se observó en el 3,5% (13/370) y el 1,1% (4/370), respectivamente.

Estos pacientes eran más propensos a tener una agrupación de factores de riesgo, xantomas tendinosos ($p < 0,001$) y cutáneos ($p = 0,004$) y arco corneal ($p = 0,026$). Además, en sujetos con HFHe y poliVD se observó un nivel elevado de Lp(a) ($p = 0,006$) y una mayor frecuencia de niveles de Lp(a) ≥ 50 mg/dL ($p < 0,001$).

Es probable que la prevalencia general de poliVD se asocie positivamente con una mayor edad, por lo que se agregó esta evaluación al análisis. En el presente estudio, en sujetos con HFHe, además del nivel de Lp(a), se asociaron con poliVD, la edad y los antecedentes familiares de EAC prematura. Aunque no se observaron diferencias significativas, la prevalencia vascular tendió a aumentar con la edad ($p = 0,092$). Cabe destacar que la prevalencia de poliVD aumentó al 33,3% en pacientes con HFHe y edad > 58 años, antecedentes familiares de ECA prematura y Lp(a) ≥ 50 mg/dL (*odds ratio*: 10,3; intervalo de confianza del 95%, 3,12-33,4; $p < 0,001$).

Las puntuaciones de riesgo relacionadas con la HF propuestas recientemente han incluido la edad y el nivel de Lp(a), y la *International Atherosclerosis Society* ha considerado todas estas características como factores importantes para definir la HF grave. Además, estos enfoques de estratificación del riesgo han predicho un riesgo elevado de ECVA, que no solo incluye EAC, sino también accidente cerebrovascular y EAP.

En conjunto, la evidencia, así como los resultados del estudio, respaldan la importancia de considerar los riesgos aterogénicos integrales, incluida la edad, los antecedentes familiares de EAC prematura y los niveles de Lp(a) para estimar los sustratos de enfermedad aterosclerótica sistémica en sujetos con HFHe.

MENSAJES CLAVE

- En pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, un nivel elevado de Lp(a) circulante (≥ 50 mg/dL) se asoció con poliVD concomitante.
- Los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota y Lp(a) ≥ 50 mg/dL son una categoría de alto riesgo para ECVA y se recomienda la detección de lechos vasculares sistémicos.
- Los resultados de este estudio respaldan el nivel de Lp(a) circulante como una herramienta clínica importante para identificar sujetos de muy alto riesgo con HFHe que presentan poliVD concomitantemente.

ASPIRINA PARA LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE ACONTECIMIENTOS CARDIOVASCULARES EN RELACIÓN CON LOS GENOTIPOS DE LIPOPROTEÍNA(a)

Lacaze P, Bakshi A, Riaz M, *et al.* **Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Relation to Lipoprotein(a) Genotypes.** *J Am Coll Cardiol.* 2022;80:1287-98.

Los niveles elevados de lipoproteína(a) [Lp(a)] en plasma (> 30 mg/dL) confieren hasta 4 veces más riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), con una estimación del 20 al 30% de la población general afectada (aproximadamente 1.400 millones en todo el mundo). La aspirina es una de las terapias más utilizadas para reducir el riesgo en personas con antecedentes de acontecimientos de ECV aterotrombóticos, pero no está establecido el papel de la aspirina en la reducción de los acontecimientos aterotrombóticos mediados por Lp(a) en la prevención primaria.

El objetivo de este estudio fue evaluar si la aspirina en dosis bajas beneficia a las personas con genotipos asociados a niveles plasmáticos elevados de Lp(a) en el marco de la prevención primaria.

El estudio analizó 12.815 individuos de 70 o más años de edad, de ascendencia europea, genotipados y sin antecedentes de acontecimientos previos de ECV, que habían sido inscritos en el ensayo comparativo aleatorizado ASPREE (*ASpirin in Reducing Events in the Elderly*) de 100 mg/día de aspirina. Los genotipos asociados a la Lp(a) se definieron utilizando el estado de portador del alelo rs3798220-C y los quintiles de una puntuación de riesgo genómico de Lp(a) (LPA-GRS). Se estudió la interacción entre los genotipos y la asignación de aspirina en los modelos de riesgos proporcionales de Cox para la incidencia de acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (MACE) y hemorragia clínicamente significativa. También se examinaron las asociaciones en los brazos de aspirina y placebo del ensayo por separado. Se consideró como criterio de valoración de MACE: un compuesto de enfermedad coronaria fatal (excluyendo muerte por insuficiencia cardíaca), infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular isquémico fatal o no fatal, y acontecimientos de hemorragia clínicamente significativa (hemorragia mayor y hemorragia intracraneal).

Durante una mediana de 4,7 años (rango intercuartílico: 3,6-5,7 años) de seguimiento ocurrieron 435 MACE.

Entre los 12.815 participantes, 406 (3,2%) eran portadores del alelo rs3798220-C. En el grupo de placebo del ensayo se observó una mayor incidencia acumulada de MACE en los portadores de rs3798220-C (*hazard ratio* [HR]: 1,90; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,11-3,24; $p = 0,018$). Sin embargo, en el brazo de aspirina, el riesgo de MACE se atenuó, sin que se observara una asociación estadísticamente significativa entre los portadores de rs3798220-C frente a los no portadores para el riesgo de MACE (HR: 0,54; IC95%, 0,17-1,70; $p = 0,294$). Esta interacción entre el estado de portador de rs3798220-C y la asignación de aspirina fue significativa en la cohorte general ($p = 0,049$).

En el grupo placebo, un LPA-GRS alto en comparación con uno bajo se asoció con un mayor riesgo de MACE (HR: 1,70; IC95%, 1,14-2,55) y con riesgo atenuado en el grupo de aspirina (HR: 1,41; IC95%, 0,90- 2,23), pero la interacción no fue estadísticamente significativa.

En todos los participantes, la aspirina redujo los MACE en 1,7 eventos por 1.000 años-persona y aumentó la hemorragia clínicamente significativa en 1,7 eventos por 1.000 años-persona. Sin embargo, en los subgrupos rs3798220-C y LPA-GRS alto, la aspirina redujo los MACE en 11,4 y 3,3 eventos por 1.000 años-persona, respectivamente, con un aumento en el riesgo de hemorragia de 1,6 eventos por 1.000 años-persona, que es un riesgo de hemorragia casi idéntico al de la cohorte general.

MENSAJES CLAVE

- La aspirina puede beneficiar específicamente a las personas mayores con genotipos asociados con niveles plasmáticos elevados de Lp(a) en el contexto de la prevención primaria de acontecimientos de ECV de alto riesgo.
- En la práctica clínica, los beneficios de la aspirina deben sopesarse con los riesgos de la hemorragia, que aumentan con la edad y otros factores.
- Se necesitan ensayos adicionales para confirmar la eficacia de la aspirina para la reducción del riesgo cardiovascular en personas con niveles elevados de Lp(a) en plasma en entornos de prevención primaria.

LIPOPROTEÍNA(a) EN ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES: INFORMACIÓN PROCEDENTE DE UN ESTUDIO BIBLIOMÉTRICO

Šuran D, Vošner HB, Završnik J, *et al.* **Lipoprotein(a) in Cardiovascular Diseases: Insight From a Bibliometric Study.** *Front Public Health.* 2022;10:923797.

La lipoproteína(a) [Lp(a)] es una lipoproteína polimórfica compleja compuesta por una partícula de lipoproteína de baja densidad con una molécula de apolipoproteína B100 y una apolipoproteína(a) adicional conectada a través de un enlace disulfuro. La concentración plasmática de Lp(a) está determinada genéticamente en su mayoría y solo moderadamente influenciada por la dieta y otras modificaciones del estilo de vida.

Este estudio tuvo como objetivo responder a preguntas sobre la investigación de la importancia de la Lp(a) en las enfermedades cardiovasculares (ECV), como: ¿el volumen y el alcance de la investigación son suficientes en términos de su importancia?, ¿cuáles son las fuentes más prolíficas para informar sobre la investigación y dónde publicar la investigación?, ¿qué brechas de investigación y direcciones futuras de investigación se pueden identificar?, etc.

Se realizó el análisis descriptivo bibliométrico y el mapeo de la bibliografía de investigación mediante los servicios incorporados de Scopus. Los autores se enfocaron en la distribución de documentos, dinámicas de producción de bibliografía, títulos de fuentes más prolíficos, instituciones y países. Además, se identificaron artículos históricos e influyentes mediante la RPYS (*reference publication year spectroscopy*, espectrografía del año de publicación de referencia) y el *software* CRExplorer.

La búsqueda encontró 3.547 publicaciones en 9 tipos distintos de documentos. El tipo de documento predominante fueron los artículos de investigación (n = 2.296), seguido por las revisiones (n = 845), los editoriales (n = 112), los documentos de conferencias (n = 93), las cartas (n = 72), las notas (n = 68), las encuestas breves (n = 42), los capítulos de libros (n = 19) y una errata.

El análisis mostró que la producción de investigación se distribuyó entre 106 países de todos los continentes. El país más productivo fue EE. UU. (n = 1.134), con casi un tercio del total producción literaria, seguido de Alemania (n = 335) y Reino Unido (n = 319), ambos aportaron aproximadamente un 10% de la producción literaria en general.

El análisis de las palabras clave del autor mostró que la Lp(a) se estudió más intensamente en relación con la inflamación, la aterosclerosis, la evaluación del riesgo car-

diovascular, las opciones de tratamiento y los cambios hormonales en mujeres posmenopáusicas.

Los resultados de este estudio proporcionan una visión integral de la bibliografía actual relacionada con la Lp(a), con un interés específico en su papel en la estenosis aórtica calcificada (CAVS) y las posibles intervenciones farmacológicas emergentes.

El análisis bibliométrico de la Lp(a) en las ECV demostró un interés creciente en la investigación de la Lp(a) en los últimos años, posiblemente influenciado por opciones de tratamiento introducidas recientemente como los inhibidores de la PCSK9 y, especialmente, por fármacos emergentes altamente efectivos para reducir la Lp(a), como los oligonucleótidos antisentido y los agentes de ARN de interferencia.

MENSAJES CLAVE

- Los resultados de este estudio muestran que la Lp(a) se ha reconocido como un factor de riesgo esencial para la ECV aterosclerótica y la CAVS.
- El análisis de temas candentes reveló nuevas perspectivas para posibles investigaciones sobre lipoproteínas.
- Se necesitan más estudios para aclarar el impacto de la reducción de la Lp(a) con nuevos fármacos y el papel de la inhibición de la PCSK9 para ralentizar potencialmente la progresión de CAVS.
- Esta revisión puede ayudar a los investigadores y profesionales a comprender los aspectos más amplios de la investigación sobre la Lp(a) y su traducción a la práctica clínica.

IMPACTO DE LOS NIVELES ALTOS DE LIPOPROTEÍNA(a) EN LOS RESULTADOS CLÍNICOS DESPUÉS DE TERAPIA ENDOVASCULAR PERIFÉRICA

Tomoi Y, Takahara M, Soga Y, *et al.* **Impact of High Lipoprotein(a) Levels on Clinical Outcomes Following Peripheral Endovascular Therapy.** *JACC Cardiovasc Interv.* 2022;15:1466-76.

La enfermedad arterial periférica (EAP) está fuertemente asociada con un alto riesgo de mortalidad, y con acontecimientos cardiovasculares (CV) y en las extremidades. El reciente progreso en el desarrollo de dispositivos

endovasculares ha mejorado los resultados clínicos de la terapia endovascular (TEV) en las extremidades. Sin embargo, la permeabilidad primaria sigue siendo subóptima en comparación con la de la reconstrucción quirúrgica, y el riesgo de acontecimientos CV, incluidos infarto de miocardio (IM), accidente cerebrovascular isquémico y muerte CV, después de la TEV es alto.

Se ha demostrado que la Lp(a) está relacionada con acontecimientos CV adversos mayores (MACE) y acontecimientos vasculares periféricos después del síndrome coronario agudo. Sin embargo, el papel de la Lp(a) en los resultados clínicos CV y de las extremidades, posteriores a la TEV en pacientes con EAP, sigue siendo desconocida. En este estudio se examina si los niveles elevados de Lp(a) están relacionados con los resultados clínicos CV y de las extremidades en pacientes con EAP que habían sido sometidos a TEV.

En este estudio se incluyeron 1.169 pacientes a los que se había realizado con éxito TEV para EAP sintomática entre septiembre de 2016 y agosto de 2021. Los niveles de Lp(a) superiores a 30 mg/dL se definieron como altos.

Se analizaron las asociaciones de niveles altos de Lp(a) con la incidencia de MACE, definido como un compuesto de mortalidad por todas las causas, IM y accidente cerebrovascular, y acontecimientos adversos mayores de las extremidades (MALE), definido como una combinación de amputación mayor y cualquier reintervención endovascular o quirúrgica en las extremidades objetivo.

Durante una mediana de seguimiento de 1,7 años (rango intercuartílico: 0,6-3,0 años) se observaron 230 MACE (210 muertes, 15 IM y 22 ictus) y 263 MALE (219 reintervenciones y 36 amputaciones mayores).

La incidencia acumulada de 5 años de MACE fue significativamente mayor en pacientes con niveles altos de Lp(a) que en aquellos con niveles bajos (el 48,1 frente al 27,3%; $p < 0,001$). Igualmente, la incidencia acumulada de 5 años de MALE fue significativamente mayor en pacientes con niveles elevados de Lp(a) (el 67,9 frente al 27,2%; $p < 0,001$).

Los pacientes con niveles elevados de Lp(a) tenían un riesgo significativamente mayor de muerte por todas las causas (*hazard ratio* [HR]: 2,19; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,67-2,88), muerte CV (HR: 4,05; IC95%, 2,67-6,15), accidente isquémico cerebrovascular (HR: 2,83; IC95%, 1,21-6,63), revascularización de las lesiones diana (HR: 2,83; IC95%, 2,12-3,78), revascularización de nueva lesión (HR: 10,0; IC95%, 5,07-19,9), revascularización en la extremidad diana (HR, 4,06; IC95%, 3,12-5,27) y amputación mayor (HR: 2,33; IC95%, 1,21-4,49), mientras que la incidencia de IM no fue significativamente diferente (HR: 1,35; IC95%, 0,48-3,79).

La asociación de niveles elevados de Lp(a) con MACE y MALE no fueron influenciadas por la edad superior a 75 años, el sexo, la diabetes, la hemodiálisis, la presentación de EAP, las lesiones multivasculares, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) superior a 70 mg/dL y la administración de estatinas (p para interacción $> 0,05$ para todos).

MENSAJES CLAVE

- La Lp(a) se reconoce como un factor de riesgo de acontecimientos CV incidentes en personas sin enfermedad CV y en aquellas con enfermedad arterial coronaria.
- Los resultados de este estudio revelaron que los niveles elevados de Lp(a) (> 30 mg/dL) se asociaron de forma independiente con futuros acontecimientos CV y de las extremidades después de la TEV en pacientes con EAP, independientemente del nivel de cLDL (colesterol unido a LDL) y de la administración de estatinas.
- Están justificados futuros ensayos clínicos para evaluar si la terapia de reducción de Lp(a) puede mejorar los resultados clínicos en pacientes que se someten a terapia endovascular periférica.

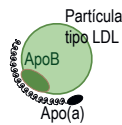
Asociación de la lipoproteína(a) con la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad específica de una causa: estudio de cohortes prospectivo

Wang ZW, Li M, Li JJ, Liu NF.

Eur J Intern Med. 2022;S0953-6205(22)00331-4.

INTRODUCCIÓN

① La lipoproteína (a) o Lp(a) es una partícula similar a las lipoproteínas de baja densidad, constituida por la unión covalente de una molécula de apolipoproteína(a) [Apo(a)] a la apolipoproteína B (ApoB) de LDL por medio de un enlace disulfuro, y en el que Apo(a) es el principal componente patogénico.



② Lp(a) se ha identificado como un factor de riesgo independiente de ECV.



③ Pese a que la creciente evidencia científica ha confirmado la asociación causal entre Lp(a) y las ECV, los pocos trabajos que hay sobre la asociación entre Lp(a) y mortalidad no son concluyentes.



En este estudio se trató de analizar la asociación entre Lp(a) y la mortalidad por cualquier causa y por causas específicas en la población general.

MÉTODOS

Encuesta nacional



NHANES III

Población



8.525 sujetos divididos por cuartiles de Lp(a)

Criterios de exclusión



< 17 años o sin datos de Lp(a) y mortalidad

Seguimiento

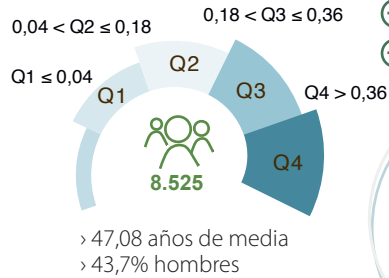


Período entre la entrevista y el fallecimiento o el 31 de diciembre de 2015

RESULTADOS

Características basales

El grupo con mayores niveles de Lp(a), en comparación con los de menores niveles, mostró las siguientes características.



Mortalidad

- ⊕ Propensos a muerte por cualquier causa o asociada a ECV ($p < 0,05$)

Variables antropométricas

- ⊕ PAS
- ⊕ PAD



Marcadores sanguíneos

- ⊕ CT, cLDL, cHDL y creatinina
- ⊖ Triglicéridos, ácido úrico y glucemia en ayunas

Variables demográficas

- ⊕ Mujeres
- ⊖ Raza blanca no hispana
- ⊕ Individuos de familias con escasez de ingresos (PIR 1,0-3,0)
- ⊕ Fumadores diarios
- ⊖ Bebedores
- ⊕ Individuos con hipertensión e hipercolesterolemia
- ⊖ Individuos con diabetes
- ⊕ Sujetos que toman fármacos reductores del colesterol y agentes hipotensivos

Asociación entre Lp(a) y mortalidad: modelo multivariante de los riesgos proporcionales de COX

Tras un ajuste multivariante se halló una fuerte asociación entre los mayores niveles de Lp(a) y la mortalidad asociada a ECV, a cáncer o por cualquier causa, que fue independiente de los factores de riesgo habituales.



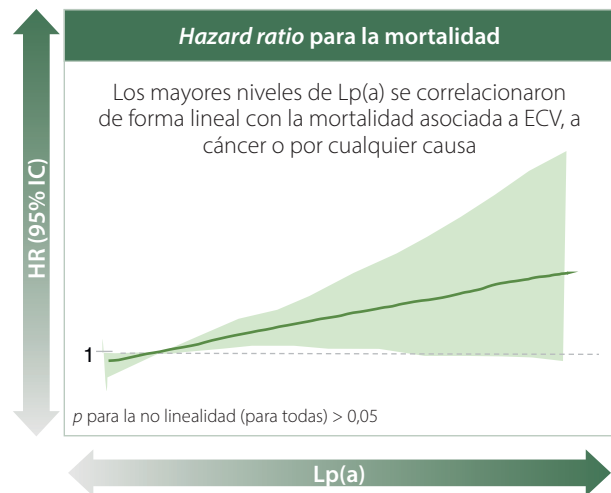
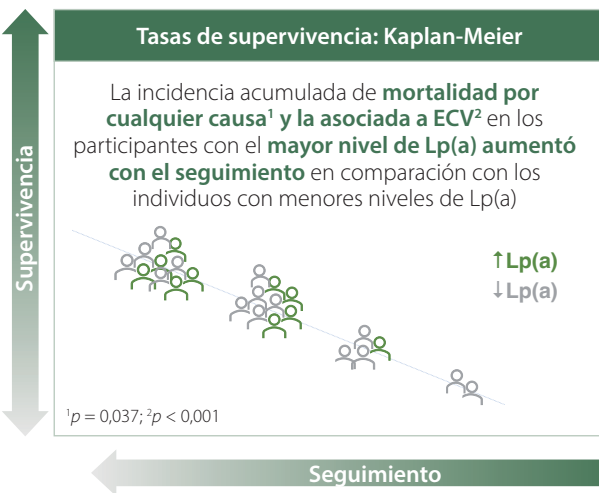
Lp(a) variable continua

Fuerte asociación de Lp(a) con la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad asociada a ECV y a cáncer ($p < 0,05$ para todos).



Lp(a) variable categórica

Solo el mayor nivel de Lp(a) (Q4) se asoció con un mayor riesgo de mortalidad asociada a ECV, a cáncer o por cualquier causa.



El análisis estratificado por subgrupos de población y el análisis de sensibilidad confirmaron la solidez de la correlación entre Lp(a) y la mortalidad asociada a ECV. Las asociaciones con la mortalidad por cualquier causa y la asociada a ECV se siguieron manteniendo en ciertas poblaciones incluso cuando se excluyeron aquellos individuos fallecidos en el primer año de seguimiento.

Análisis por subgrupos (ajuste completo)




Tras ajustar por todas las variables, los mayores niveles de Lp(a) siguieron asociándose con una mayor **mortalidad por cualquier causa** en el **subgrupo**.




La asociación entre los altos niveles de Lp(a) y la **mortalidad asociada a ECV** solo se mantuvo en el **subgrupo**.



↑ Mortalidad por cualquier causa 

- > 60 años
- > IMC < 30 kg/m²
- > sin diabetes

(*p* < 0,05)

↑ Mortalidad asociada a ECV 

(*p* < 0,05)

- > 60 años
- > varones,
- > IMC < 30 kg/m²
- > con hipertensión
- > sin diabetes
- > o sin ECV

Análisis de sensibilidad



Lp(a) variable continua

En el modelo de ajuste completo y **tras excluir a los participantes que fallecieron en el primer año de seguimiento**, Lp(a) siguió estando asociada con la **mortalidad por cualquier causa y las relacionadas con ECV y cáncer**.



Lp(a) variable categórica

Solo hubo una asociación significativa de Lp(a) con la **mortalidad relacionada con ECV**.

[Q4 vs. Q1, HR: 1,216, IC95%: 1,031-1,435, *p* = 0,020, *p* tendencia = 0,002].

[HR: 1,130, IC95%: 1,001-1,276, *p* = 0,049; HR: 1,372, IC95%: 1,138-1,655, *p* = 0,001; HR: 1,339, IC95%: 1,022-1,753, *p* = 0,034; respectivamente].

CONCLUSIONES



En este estudio prospectivo de cohortes de la población general estadounidense, **los niveles más altos de Lp(a)** se asociaron de forma significativa con **una mayor mortalidad por cualquier causa, asociada a ECV o a cáncer**.



Al analizar por grupos, la asociación entre los niveles de Lp(a) y la **mortalidad por cualquier causa** y la **asociada a ECV se siguieron manteniendo en ciertas poblaciones**.



Estos hallazgos sugieren que la **intervención temprana de los excesivos niveles de Lp(a)** en la población general y la aplicación de medidas terapéuticas en las poblaciones susceptibles podría **prevenir la muerte prematura y el exceso de mortalidad**.

Apo: apolipoproteína; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; ECV: enfermedad cardiovascular; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; Lp(a): lipoproteína(a); PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PIR: *poverty income ratio* (tasa de escasez de ingresos); Q: cuartil.

MÚLTIPLES EVIDENCIAS APOYAN UNA RELACIÓN CAUSAL ENTRE LOS NIVELES ELEVADOS DE LIPOPROTEÍNA(a) Y LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Numerosas evidencias sugieren que la lipoproteína(a) [Lp(a)] es un factor predisponente para la enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica, pero estudios más recientes también han revelado una relación entre la concentración de Lp(a) y la estenosis de la válvula aórtica calcificada. ¿Cómo se explican estas asociaciones?

► La Lp(a) está constituida por una partícula de apolipoproteína(B), covalentemente unida a una apolipoproteína(a). Desde hace años se ha considerado a la Lp(a) como un factor de riesgo cardiovascular (RCV). Esto se debe, por un lado, a la capacidad de la Lp(a) para fluir libremente a través de la barrera endotelial, donde puede ser retenida. Además, el efecto proaterogénico también se ha atribuido al efecto procoagulante de la Lp(a), dado que tiene una estructura similar al plasminógeno. Por último, también se considera que tiene efecto proinflamatorio, debido al transporte de fosfolípidos oxidados.

Por otro lado, recientemente se han implicado los niveles elevados de

Lp(a) en el desarrollo de estenosis de la válvula aórtica. El mecanismo fisiopatológico por el que ocurre es muy complejo y no es completamente

conocido, pero existe evidencia de que la infiltración de apoproteína(a), entre otros factores, participa en el desarrollo de dicha afectación valvular.



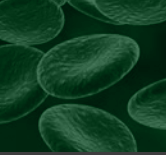
DR. SERGIO MARTÍNEZ

Profesor Titular, Departamento de Medicina, Universitat de València.

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario de Valencia. Es miembro del Grupo de Investigación sobre Riesgo Cardiometabólico y Diabetes-INCLIVA, Valencia.

La asociación entre Lp(a) y enfermedad aterosclerótica es clara, pero ¿existen evidencias igualmente claras entre la Lp(a) y la mortalidad cardiovascular (CV) y por todas las causas?

► Si bien existen múltiples evidencias que apoyan una relación causal entre los niveles elevados de Lp(a) y la ECV, los resultados verdaderamente concluyentes serán los que aporten los ensayos clínicos actualmente en desarrollo. Algo similar ocurre en lo que respecta a la mortalidad, tanto de origen CV como por todas las causas. Si bien hay datos que sugieren dicha asociación, que proceden de grandes estudios observacionales prospectivos, así como datos que proceden de GWAS (*genome-wide association study*, estudio de asociación del genoma completo) y de aleatorización mendeliana, los datos verdaderamente concluyentes procederán de los resul-



tados de los ensayos clínicos en fase II/III, actualmente en desarrollo, con fármacos capaces de reducir los niveles plasmáticos de Lp(a).

No hay consenso sobre el cribado de la Lp(a). ¿A quién y cada cuánto tiempo cree que debería controlarse la Lp(a)?

► Con base en la evidencia existente procedente tanto de estudios epidemiológicos como genéticos, las guías europeas y canadienses de dislipemia recomiendan que la Lp(a) debería determinarse al menos una vez en la vida en las personas adultas, preferiblemente cuando se solicita el primer perfil lipídico, para así identificar a las personas con elevado RCV. En edades más tempranas, la determinación de Lp(a) se recomendaría en los casos en los que existe el antecedente de ictus isquémico, o si existe historia familiar de ECV precoz o de niveles elevados de Lp(a), sin haber identificado otros factores de RCV.

Respecto a la cadencia con la que deberían controlarse los niveles de Lp(a), en la actualidad, las determinaciones repetidas no se recomiendan de forma habitual, dado que no existe un tratamiento eficaz para su reducción y, por tanto, no habrá modificaciones sustanciales en los niveles plasmáticos. En un futuro, cuando estén disponibles los diferentes fármacos que ahora se encuentran en fase II/III, los niveles de Lp(a) deberían cuantificarse de forma periódica para evaluar el efecto de dichos fármacos.

¿Cómo influye la Lp(a) elevada en la reclasificación del RCV global y en la intensificación de las medidas preventivas en cada nivel de riesgo vascular?

► La determinación de los niveles plasmáticos de Lp(a) podría ayudar a clasificar mejor el RCV, especialmente en los casos con niveles muy elevados. Si bien la asociación entre los niveles de Lp(a) y las consecuencias a nivel

CV tienen una relación lineal, tanto la guía europea como la americana de dislipemia consideran que niveles de Lp(a) por encima de 50 mg/dL suponen un incremento del riesgo de desarrollar ECV, considerando estos niveles para afinar la clasificación de la estimación del RCV. Sin embargo, la mejor forma de evaluar el RCV sería teniendo en cuenta ambos, tanto la Lp(a) como el riesgo calculado de desarrollar ECV.

A pesar de la vinculación de niveles elevados de Lp(a) con la enfermedad aterosclerótica, no se ha demostrado aún el beneficio de reducir los niveles circulantes de Lp(a) en los resultados CV. ¿Por qué?

► A diferencia de lo que ocurre, por ejemplo, con los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), para los que hay fármacos capaces de reducir dichos niveles específicamente de forma considerable, en la actualidad no se dispone de ningún fármaco específico capaz de reducir de forma importante los niveles de Lp(a). Estudios previos con niacina no demostraron beneficios desde el punto de vista clínico. Por tanto, las opciones actuales son muy limitadas. Únicamente se dispone de los inhibidores de PCSK9, que, además de su efecto sobre los niveles de cLDL, son capaces de reducir los niveles plasmáticos de Lp(a), aunque de forma modesta. Sin embargo, tanto en el estudio FOURIER como en el ODISSEY Outcomes, se observaron mayores beneficios CV en los pacientes con niveles más elevados de Lp(a) comparados con los que presentaban niveles más bajos. Además, existe la posibilidad de aféresis para reducir los niveles de Lp(a). De hecho, en la actualidad es el único tratamiento disponible aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) para la reducción de Lp(a). No obstante, este escenario podría cambiar con la aparición de los

nuevos oligonucleótidos antisentido dirigidos frente a la apoproteína(a), capaces de reducir los niveles de Lp(a) hasta un 90%.

Sin embargo, todavía se debe demostrar si la reducción de Lp(a) revierte la aterogénesis y los eventos CV. Tampoco es conocido el grado de reducción de Lp(a) requerido para obtener un beneficio clínico. Los diferentes ensayos clínicos que se encuentran en marcha en la actualidad permitirán confirmar o rechazar la hipótesis de que la reducción de Lp(a) podría conducir a la reducción de la ECV.

¿Por qué los niveles de cLDL y la administración de estatinas no influyen en la asociación entre los niveles elevados de Lp(a) y los eventos adversos CV y en extremidades?

► Como se ha comentado anteriormente, en la actualidad no hay fármacos comercializados específicos frente a la Lp(a). Por tanto, las estatinas, si bien reducirán los niveles de cLDL, principal objetivo para reducir el riesgo de desarrollar ECV, al no modificar los niveles de Lp(a), no reducirán el riesgo atribuible a esta. En este sentido, la Lp(a) sigue siendo un factor de riesgo incluso con niveles de LDL muy bajos, tal y como se evidenció en el estudio JUPITER, en el que la asociación entre los niveles basales de Lp(a) y la aparición del primer episodio CV fue similar, independientemente de los niveles de LDL alcanzados, lo que induce a pensar que los niveles elevados de Lp(a) contribuyen al riesgo residual CV.

Se ha especulado con el papel del ácido acetilsalicílico (AAS) en la reducción de los eventos aterotrombóticos mediados por Lp(a) en prevención primaria. ¿Cómo valora los resultados obtenidos?

► La cohorte del estudio ASPREE estaba constituida por individuos sanos de edad avanzada en prevención primaria. Se observó un beneficio

CV en los tratados con AAS comparado con placebo, si bien hubo un incremento del riesgo de sangrado. Posteriormente, al clasificar a los participantes en función del riesgo genético (basado en variaciones genéticas del gen de LPA), los portadores de variantes asociadas a niveles elevados de Lp(a) presentaron mayor beneficio CV, con menor riesgo de sangrado. Sin embargo, el estudio tiene algunas limitaciones. Por un lado, no hubo determinación de los niveles de Lp(a), sino que dichos niveles se consideraron en función de la variación genética. Además, se trataba de una población muy sana. Por tanto, los resultados podrían no ser generalizables al resto de la

población. No obstante, este estudio abre la puerta a la utilidad de determinar los niveles de Lp(a) para ayudar a decidir el tratamiento con AAS en prevención primaria.

¿Hasta qué punto la identificación de Lp(a) elevada implica un cambio en el manejo de la prevención primaria o secundaria de los pacientes?

► En la actualidad, ante la ausencia de fármacos específicos comercializados capaces de reducir los niveles de Lp(a), las guías recomiendan un manejo precoz e intensivo del resto de factores de RCV presentes en los pacientes con niveles elevados

de Lp(a) (cLDL, glucemia, obesidad, hipertensión arterial, tabaquismo, etc.) mediante cambios en el estilo de vida y fármacos apropiados, para reducir de forma suficiente el RCV, de forma que se mitigue el incremento de riesgo debido a los niveles elevados de Lp(a).

Quizás, en los casos en prevención secundaria con niveles elevados de Lp(a) en los que, a pesar de un correcto tratamiento de los diferentes factores de riesgo, sigue habiendo episodios CV, podrían ser utilizados tanto los inhibidores de PCSK9 como la aféresis hasta la comercialización de fármacos específicos frente a la Lp(a).

Esta publicación ha sido patrocinada por Almirall

© 2022 de esta edición por Springer Healthcare Ibérica S.L.

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno o en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente, tales como el fotocopiado y la grabación o a través de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información sin el previo consentimiento escrito de Springer Healthcare Ibérica.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación, Springer Healthcare Ibérica y sus asociados no se responsabilizan de la actualización de la información ni de cualquier omisión, inexactitud o error. La inclusión o exclusión de cualquier producto no implica que su uso esté recomendado o rechazado. El uso que se haga de marcas comerciales se destina únicamente a meros fines de identificación del producto y no implica su recomendación. Las opiniones manifestadas no reflejan necesariamente las de Springer Healthcare Ibérica y sus asociados. Por favor, consulte la ficha técnica del fabricante antes de prescribir ningún medicamento mencionado en esta publicación.



Springer Healthcare Ibérica, S.L.

Rosario Pino, 14 - 4ª planta. 28020 Madrid. España

Tel: +34 91 555 40 62

www.springerhealthcare.com

www.springernature.com

Part of the Springer Nature group