

Lipoproteína (a) y Riesgo Cardiovascular

Dr. Andrés Francisco Garzona-Navas^{1,2}

1. Centro de Excelencia Cardiovascular, Hospital Metropolitano, Lindora, Costa Rica.
2. Editor en Jefe de la Revista Costarricense de Cardiología.

INTRODUCCIÓN

Los niveles elevados de lipoproteína (a) [Lp(a)] han demostrado ser un factor independiente, causal de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y de estenosis aórtica. A pesar que se estima que niveles elevados de Lp(a) pueden afectar aproximadamente al menos 1 de cada 5 individuos, es un elemento poco utilizado en la práctica clínica y usualmente solo se solicita rutinariamente en centros especializados. No obstante, su rol en la cardiología preventiva está bien establecido y ha tomado mayor relevancia en la práctica actual, publicaciones científicas y guías internacionales. (1)

Su descubrimiento se remonta el año 1963 por el genetista Kare Berg, quien buscaba nuevos componentes de histocompatibilidad Rh y de forma fortuita analizó la sangre de un paciente con Lp(a) elevada. Posteriormente logró identificar pacientes con elevación plasmática de Lp(a) y los llamó inicialmente como pacientes Lp(a) positivos y Lp(a) negativos. (2) Décadas más tarde la asociación con enfermedad cardiovascular, avances en el diagnóstico, mejor comprensión de la aterosclerosis y la posibilidad de modificar sus niveles ha aumentado el interés y comprensión de este factor de riesgo cardiovascular.

Estructura y Epidemiología

La Lp(a) es un tipo de partícula transportadora de lípidos sintetizada a nivel hepático y está determinada

genéticamente (hasta un 90%) principalmente por el gen *LPA*, lo cual le confiere poca variabilidad en sus niveles sanguíneos a lo largo de la vida. La Lp(a) tiene similitud con la lipoproteína de baja densidad (LDL) principalmente porque ambas poseen un núcleo rico en lípidos donde se encuentra la molécula aterogénica apolipoproteína B100 (apoB). Pero a diferencia del LDL la capa externa está caracterizada por la presencia de la apolipoproteína(a) [apo(a)], que está compuesta por unidades repetitivas de estructuras proteicas conocidas como *kringles* o *bucles*. La apo(a) humana se compone de kringles tipo 5 (KV) y kringles tipo 4 (KIV), esta última con al menos 10 subtipos diferentes (KIV1–KIV10). (1)(3)

El subtipo KIV2 es de particular interés ya que presenta un número variable de repeticiones lo cual está determinado genéticamente, lo que da lugar a una diversidad de tamaños de apo(a). Este número de repeticiones es inversamente proporcional al tamaño de las isoformas de apo(a), al número de partículas circulantes en sangre y al riesgo cardiovascular. De modo que las isoformas más pequeñas de apo(a) se asocian con niveles sanguíneos más altos de Lp(a) y a mayor riesgo cardiovascular. La mayoría de las personas expresan dos isoformas detectables de Lp(a) provenientes de los dos alelos del gen de *LPA*. Cada isoforma es derivada de una apolipoproteína(a) de diferente tamaño y la más pequeña típicamente es la más abundante en plasma. (1,3,4)(2)

La apo(a) está unida a la apoB mediante un enlace disulfuro y también está conectada a un dominio de proteasa no

Tabla 1
Estructura de la Lipoproteína (a)

Componente	Descripción
Núcleo	Apolipoproteína B100 (apoB)
Capa externa	Apolipoproteína(a), estructura proteica que contiene unidades de <i>kringles</i> o <i>bucles</i> .
Apolipoproteína(a)	<ul style="list-style-type: none"> • Unida a apoB mediante un enlace disulfuro • Tiene un dominio de proteasa no funcional • Su origen evolutivo proviene de la duplicación del gen del plasminógeno.
– Kringles o Bucles	<ul style="list-style-type: none"> • Kringles tipo 4 (KIV), presenta 10 subtipos (KIV1–KIV10). • El subtipo KIV2 presenta un número variable de repeticiones, resultando en diferentes tamaños de apo(a) y asociada inversamente a concentración plasmática. • Kringles tipo 5 (KV).



funcional. Este último es un vestigio de su origen evolutivo a partir de la duplicación del gen para la enzima trombolítica plasminógeno. Se estima que los niveles elevados de Lp(a) son altamente prevalentes, ocurriendo en niveles superiores a 30 mg/dL en un 35% de la población, y en niveles superiores a 50 mg/dL en un 24% de los individuos. En Costa Rica en un estudio de 430 personas del área metropolitana en el año 2013 se estimaba que la prevalencia de niveles superiores a 30mg/dL de Lp(a) eran presentes hasta en un 67% de las personas.(5) (3) (4)

Niveles de Lp(a) Asociación con Riesgo Cardiovascular

Los niveles de Lp(a) tienen una relación lineal directa con el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y no muestran un valor umbral evidente donde se dé un aumento abrupto del riesgo. De modo que conlleva a desafíos para establecer un punto de corte universal para el riesgo cardiovascular como lo son: diferencias en las unidades y técnicas de medición, heterogeneidad de los valores reportados en diferentes estudios y variación pronunciada en las concentraciones de Lp(a) entre diferentes grupos étnicos y poblacionales. (4) No obstante no existe una base científica adecuada para determinar puntos de corte según etnia. (1)

Actualmente existe consenso internacional entre la Sociedad Europea de Cardiología y la Asociación Americana Nacional de Lípidos de medir la Lp(a) al menos una vez en la vida en pacientes mayores de 18 años de edad, y de forma selectiva en pacientes mayores de 5 años ya que existe menor variabilidad en los niveles de Lp(a) después de esta edad. (1) Según estas recomendaciones, las personas con niveles de Lp(a) <75 nmol/L (30 mg/dL) podrían considerarse de bajo riesgo, mientras que aquellas con niveles de Lp(a) \geq 125 nmol/L (50 mg/dL) se consideran de alto riesgo. Esta recomendación permite considerar la medición repetida de Lp(a) en pacientes con niveles dentro de una "zona gris" de riesgo intermedio, entre 75 y 125 nmol/L (30–50 mg/dL). Debido a que los niveles de Lp(a) son relativamente estables en pacientes de prevención primaria, la medición de Lp(a) una sola vez en individuos de la categoría de bajo o alto riesgo en esta población es razonable. (1) Factores como las dietas bajas en grasas saturadas disminuyen solo levemente los niveles de Lp(a). Mientras que el efecto de la actividad física y ejercicio han sido inconsistentes en los estudios con únicamente cambios mínimos o ningún cambio o en los niveles de Lp(a).(1) (6)

No obstante a pesar de que los niveles de Lp(a) son muy estables si pueden ser modificados por algunos factores no genéticos sobre todo en poblaciones de prevención secundaria. Un porcentaje importante de personas con niveles de Lp(a) en riesgo intermedio podrían pasar a alto riesgo, en particular las mujeres post menopausia, pacientes con proteinuria y enfermedad renal crónica y aquellos con hipotiroidismo. Por lo tanto, puede ser necesario realizar mediciones repetidas para estos pacientes. (1) La terapia de

reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas se asocia con reducción los niveles de Lp(a), así como el tratamiento del hipotiroidismo y las enfermedades hepáticas. Por el contrario el tratamiento con hormona de crecimiento y las enfermedades renales se asocian a aumento de los niveles de Lp(a) (1) (6)

Fisiopatología de la Lp(a) en la enfermedad cardiovascular

Desde 1987 se ha propuesto que la Lp(a) podría tener un rol en la cicatrización de heridas y relevancia desde el punto de vista evolutivo. Se cree que la Lp(a) tiene el potencial de unirse a la fibrina y transportarse de manera específica a los sitios de lesión, facilitando la cicatrización de heridas mediante la inhibición de la fibrinólisis y posiblemente proporcionando colesterol para la proliferación celular durante la reparación de tejidos. Esto podría haber proporcionado ventaja evolutiva evitando hemorragias importantes en el pasado. No obstante no hay datos contundentes que respalden que existe una mejor cicatrización de heridas con concentraciones elevadas de Lp(a). (7)

Por el contrario están bien demostrados los efectos deletéreos de la Lp(a) a la salud cardiovascular. La Lp(a) es una partícula altamente aterogénica que se acumula en la íntima arterial de forma similar al LDL a lo largo del tiempo. Si bien el número de moléculas de Lp(a) es menor a la LDL en la mayoría de individuos está puede ser retenida de forma selectiva en la pared arterial por la unión de apo(a) a las proteínas de la matriz extracelular y tiene mayor avidéz por la placa aterosclerótica o sitios de lesión. La Lp(a) tiene el potencial de transportar fosfolípidos oxidados (OxPLs) que son reconocidos por el sistema inmunológico innato, desencadenando inflamación y calcificación, jugando un papel crucial en la fisiopatología del desarrollo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y la enfermedad valvular aórtica calcificada. Esta inflamación ha sido corroborada por medio de la tomografía por emisión de positrones (PET) con florodesoxiglucosa-18 detectando mayor inflamación de la pared arterial en pacientes con niveles altos de Lp(a). (2,7)

La Lp(a) a través de su componente OxPL, regula al alza la expresión de moléculas de adhesión endotelial y citoquinas, facilita la trans migración de monocitos y aumenta la expresión de citoquinas de los mismos. De modo que favorece un estado proinflamatorio por múltiples vías bioquímicas contribuyendo con el desarrollo de la aterosclerosis y a la calcificación de la válvula aórtica de forma temprana. Interesantemente los pacientes con niveles elevados de Lp(a) o OxPL-apoB tienen una mayor captación de ^{18}F -NaF en la válvula aórtica, que es un marcador que refleja actividad calcificante, se asocia con progresión más rápida de la calcificación de la válvula aórtica en tomografías computarizadas seriadas y con peor pronóstico. (2)(8)

La Lp(a) tiene estructura similar al activador tisular del plasminógeno (t-PA) y compite por su sitio de unión con

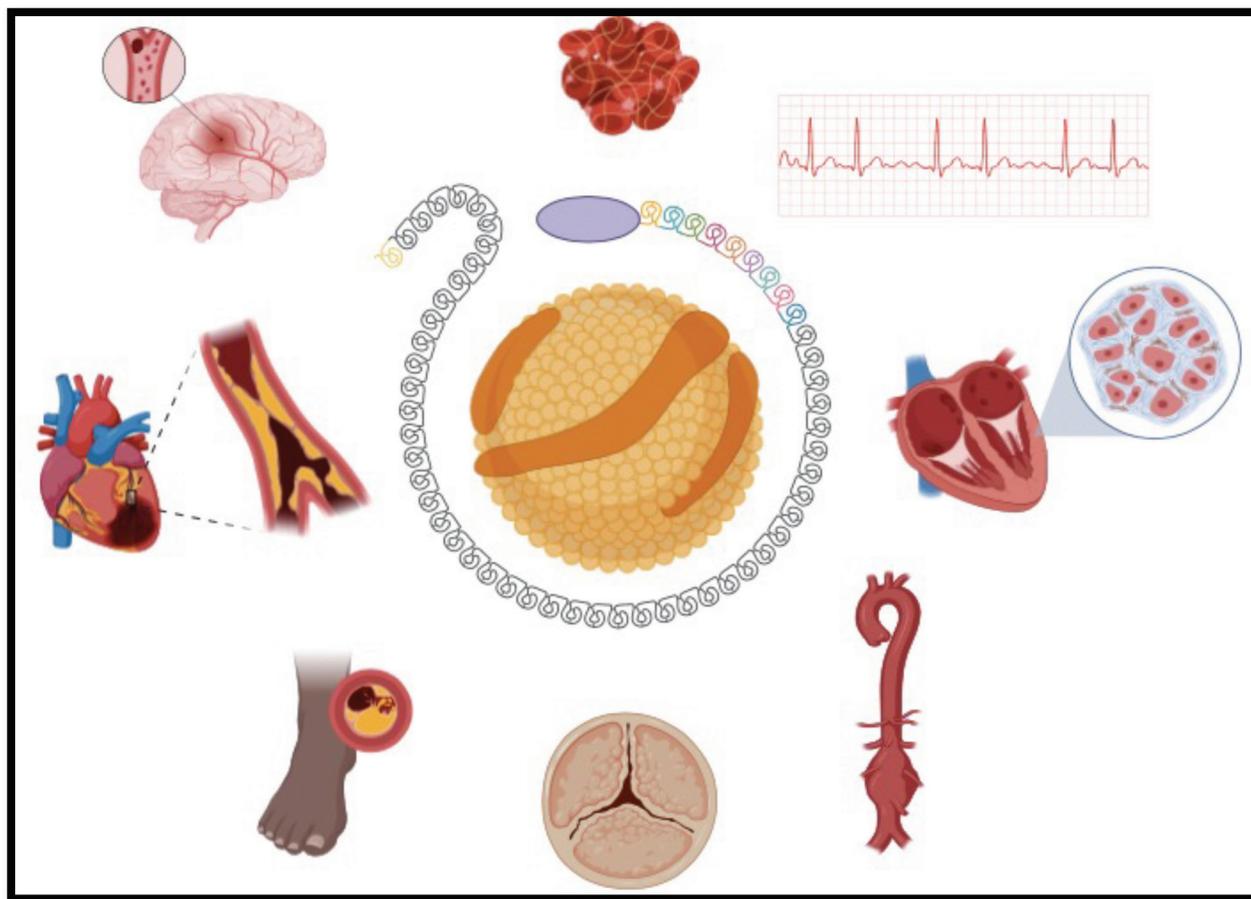


Figura 1. Imagen central: Lipoproteína (a) y su asociación con la enfermedad cardiovascular. Los niveles elevados de Lp(a) están estrechamente relacionados con un mayor riesgo de diversas condiciones cardiovasculares. Entre las manifestaciones más frecuentes se incluyen la aterosclerosis, eventos trombóticos como infarto agudo de miocardio, evento cerebrovascular isquémico, y eventos isquémicos en extremidades periféricas. Además, se ha observado una asociación con aneurisma aórtico abdominal, fibrosis miocárdica intersticial, cicatrización miocárdica por resonancia magnética, remodelado auricular, insuficiencia cardíaca y un aumento en la prevalencia de fibrilación auricular. Imagen creada con Biorender. (11)(12)(13)(14)(15)

el plasminógeno, lo que le confiere un efecto antagonista a la fibrinólisis, favoreciendo la trombosis de esta forma sin embargo conocen múltiples vías adicionales que contribuyen a un estado protrombótico.(9) (10) Los pacientes con niveles altos de Lp(a) se les ha relacionado con mayor cantidad de placa lipídica, mayor cantidad de enfermedad aterosclerótica calcifica, aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares como ictus, infarto agudo al miocardio o eventos isquémicos en extremidades periféricas, y también con menor esperanza de vida. Se sabe que los niveles de Lp(a) elevados correlacionan más estrechamente con el riesgo cardiovascular que incluso el score de calcio coronario, por lo que se propone ajustar resultados de este prueba según los niveles de Lp(a) del paciente para mejorar la estratificación de riesgo. (1)

Además, se ha observado una asociación con aumento en la prevalencia de aneurisma aórtico abdominal, fibrosis miocárdica intersticial, mayor probabilidad de presencia de cicatriz miocárdica por resonancia magnética, remodelado

auricular, insuficiencia cardíaca y a aumento en la prevalencia de fibrilación auricular entre otras patologías cardiovasculares tal y como se muestra en la figura central. (11)(12)(13)(14)(15)

Tratamientos

Si bien un estilo de vida saludable es la base fundamental para el manejo de estos pacientes, el único tratamiento aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) es la aféresis de lipoproteínas. La misma está indicada en pacientes de alto riesgo con hipercolesterolemia familiar y enfermedad cardiovascular aterosclerótica que mantengan niveles de Lp(a) ≥ 60 mg/dL (aproximadamente 150 nmol/L) y LDL-C ≥ 100 mg/dL a pesar de estar en terapia máxima tolerada para reducción de lípidos. Sin embargo esta solo suele brindarse en centros especializados, conlleva costos elevados y consume gran cantidad de tiempo. Otras terapias como los inhibidores de la PCSK9 (proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9) y ARN pequeño de interferencia como inclisiran han demostrado disminuir en alrededor de un 25% los

niveles de Lp(a). Las reducciones de los niveles de Lp(a) con estos fármacos han sido proporcionales a la reducción del riesgo en estudios recientes, por lo que actualmente se han convertido en una herramienta para mitigar el riesgo residual en aquellos pacientes que tienen LDL persistentemente elevados y Lp(a) elevada. (1)(16)

Sin embargo en los próximos años se espera tener resultados en cuanto eficacia cardiovascular con medicamentos tipo oligonucleótidos antisentido específicos como el pelacarsen (con reducciones de hasta un 80% de niveles sanguíneos de Lp(a)) y medicamentos tipo ARN pequeño de interferencia como olpasiran (con reducciones de los de más del 97%). Por su parte datos del estudio ASPREE de tipo observacional sugieren que el uso de aspirina en pacientes con niveles de Lp(a) elevados se asociaba con una reducción de eventos isquémicos sin aumentar el riesgo de sangrado. (17)(18)(19)(20)

CONCLUSIONES

La Lp(a) es un agente causal en el desarrollo y progresión de la enfermedad aterosclerótica y cardiovascular. Su medición, al menos una vez en adultos durante la prevención primaria, se recomienda debido a su relevancia en la evaluación del riesgo cardiovascular. Es de vital importancia comprender su papel en la cardiología, debido a que la detección temprana de niveles elevados de Lp(a) implican la necesidad de una discusión informada con el paciente sobre la importancia de un manejo más agresivo de sus factores de riesgo tradicionales, así como la identificación de un riesgo cardiovascular residual que podría pasar desapercibido con el uso únicamente de los métodos más convencionales. En futuro próximo se esperan datos de estudios clínicos que evalúen la efectividad y seguridad de nuevas terapias dirigidas para la reducción de los niveles de Lp(a).

REFERENCIAS

1. Koschinsky ML, Bajaj A, Boffa MB, Dixon DL, Ferdinand KC, Gidding SS, et al. A focused update to the 2019 NLA scientific statement on use of lipoprotein(a) in clinical practice. *Journal of Clinical Lipidology*. 2024 May;18(3):e308–19.
2. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, Duell PB, Heffron SP, Kamstrup PR, et al. Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATV.000000000000147>
3. Bhatia HS, Wilkinson MJ. Lipoprotein(a): Evidence for Role as a Causal Risk Factor in Cardiovascular Disease and Emerging Therapies. *JCM*. 2022 Oct 13;11(20):6040.
4. Duarte Lau F, Giugliano RP. Lipoprotein(a) and its Significance in Cardiovascular Disease: A Review. *JAMA Cardiol*. 2022 Jul 1;7(7):760.

5. BONILLA-BAGNARELLO, Yanín et al. Niveles séricos de lipoproteína (a), apoproteínas A1 y B100 y otros factores de riesgo cardiovascular en una población de adultos del área urbana de San José, Costa Rica. *Rev. costarric. cardiol* . 2013, vol.15, n.2 pp.07-14.
6. Enkhmaa B, Berglund L. Non-genetic influences on lipoprotein(a) concentrations. *Atherosclerosis*. 2022 May;349:53–62.
7. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *Journal of Lipid Research*. 2016 Nov;57(11):1953–75.
8. Pan H, Hu K, Wu Q, Tu Y, Guo Z. Lp(a) and inflammation: a new insight into atherosclerosis. *Clinical and Translational Dis*. 2023 Oct;3(5):e247.
9. Mayyas F, Bani Omar E. Plasma lipoprotein (a) and tissue plasminogen activator are associated with increased risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *Heliyon*. 2022 Jul;8(7):e09836.
10. Boffa MB, Koschinsky ML. Lipoprotein (a): truly a direct prothrombotic factor in cardiovascular disease? *Journal of Lipid Research*. 2016 May;57(5):745–57.
11. Lambert G, Chemello K, Gallo A. Lipoprotein(a). *Journal of the American College of Cardiology*. 2023 Dec;82(24):2292–5.
12. Kaiser Y, Daghem M, Tzolos E, Meah MN, Doris MK, Moss AJ, et al. Association of Lipoprotein(a) With Atherosclerotic Plaque Progression. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022 Jan;79(3):223–33.
13. Mohammadi-Shemirani P, Chong M, Narula S, Perrot N, Conen D, Roberts JD, et al. Elevated Lipoprotein(a) and Risk of Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022 Apr;79(16):1579–90.
14. Thomas PE, Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Nordestgaard BG, Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and Risks of Peripheral Artery Disease, Abdominal Aortic Aneurysm, and Major Adverse Limb Events. *Journal of the American College of Cardiology*. 2023 Dec;82(24):2265–76.
15. Zheng KH, Tsimikas S, Pawade T, Kroon J, Jenkins WSA, Doris MK, et al. Lipoprotein(a) and Oxidized Phospholipids Promote Valve Calcification in Patients With Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019 May;73(17):2150–62.
16. Schwartz GG, Szarek M, Bittner VA, Diaz R, Goodman SG, Jukema JW, et al. Lipoprotein(a) and Benefit of PCSK9 Inhibition in Patients With Nominally Controlled LDL Cholesterol. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021 Aug;78(5):421–33.
17. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, Tardif JC, Baum SJ, Steinhagen-Thiessen E, et al. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2020 Jan 16;382(3):244–55.
18. Yeang C, Karwatowska-Prokopczuk E, Su F, Dinh B, Xia S, Witztum JL, et al. Effect of Pelacarsen on Lipoprotein(a) Cholesterol and Corrected Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022 Mar;79(11):1035–46.
19. O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, López JAG, Lepor NE, Baum SJ, et al. Small Interfering RNA to Reduce Lipoprotein(a) in Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2022 Nov 17;387(20):1855–64.
20. Lacaze P, Bakshi A, Riaz M, Polekhina G, Owen A, Bhatia HS, et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Relation to Lipoprotein(a) Genotypes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022 Oct;80(14):1287–98.