

Documento de posición de la Sociedad Argentina de Lípidos (SAL) sobre la lipoproteína “a” o Lp(a)

Pablo Corral,¹ Juan P. Nogueira,² Laura Schreier,³ Gabriela Berg,³ Walter Masson, Carlos Aguilar Salinas,⁵ Rodrigo Alonso K,⁶ Santiago Lynch,⁷ Augusto Lavalle Cobo⁸

¹ Universidad FASTA, Departamento Investigación, Mar del Plata, Argentina

² Centro de Investigación en Endocrinología, Nutrición y Metabolismo (CIENM), Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Formosa, Formosa, Argentina

³ Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis-Hospital de Clínicas José de San Martín, INFIBIOC-UBA, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

⁴ Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

⁵ Dirección de Nutrición, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, CDMX, México

⁶ Centro Avanzado Medicina Metabólica y Nutrición, Santiago de Chile, Chile

⁷ Instituto Cardiovascular San Isidro, Sanatorio Las Lomas, San Isidro, Argentina

⁸ Sanatorio Finochietto, Clínica OCMI, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

La lipoproteína “a” o Lp(a) es una partícula similar a la lipoproteína de baja densidad (LDL) unida a la apolipoproteína (Apo[a]). Su valor se determina de forma genética y las medidas higiénico dietéticas no varían su nivel plasmático. La Lp(a) se puede medir en mg/dl o en nmol/l aunque esto último lo más recomendable. Se requiere que esta determinación se realice a toda persona al menos una vez en la vida. Los valores superiores a 100-125 nmol/l o > 50 mg/dl se han asociado con aumento de la incidencia de infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular y estenosis valvular aórtica. A la fecha, no existe un tratamiento farmacológico específico para el aumento de la concentración de Lp(a), pero están en curso diferentes compuestos específicamente diseñados a tal fin.

¿QUÉ ES LA Lp(a)?

La Lp(a) es una lipoproteína compuesta por una partícula similar a las LDL en la que la ApoB100 se une de manera covalente por un solo enlace disulfuro a la Apo(a), que es el componente distintivo de la Lp(a). Por razones etiológicas y fisiológicas desconocidas, la Apo(a) ha evolucionado del gen del plasminógeno a través de procesos de duplicación y remodelación a lo largo de los milenios.¹ El plasminógeno contiene 5 estructuras denominadas *kringles* (KI a KV) y un dominio de proteasa. El

plasminógeno es una proenzima que se convierte en la enzima fibrinolítica plasmina por activadores del plasminógeno, como la uroquinasa y el activador tisular activador del plasminógeno, ya sea de forma endógena o iatrogénica. La Apo(a) carece de los KI, KII y KIII del plasminógeno, pero en su lugar contiene 10 subtipos del KIV (KIV₁-KIV₁₀), una copia del KV y un dominio proteasa inactivo. A su vez, los KIV₁ y KIV₃₋₁₀ están presentes en una copia y es en el *kringle* IV tipo 2 (KIV₂) donde subyace la clave de la partícula de Lp(a), ya que puede variar en el número de copias o repeticiones.^{2,3}

Las repeticiones del KIV₂ en la Apo(a) conducen a la heterogeneidad del tamaño de la isoforma de Lp(a), que van de 2 a más de 40 repeticiones, con un considerable polimorfismo de tamaño (200-800 kilodaltons). La isoforma de apoyo más grande descrita hasta ahora tiene 52-54 repeticiones de KIV₂. Esta variabilidad de tamaño es un fenómeno único, ya que otras lipoproteínas suelen tener masas constantes.

Existe una correlación inversa entre el tamaño de la isoforma y la concentración plasmática de Lp(a); la isoforma más pequeña contribuye a una mayor producción y concentración de Apo(a) que la isoforma más grande. Esta relación se produce porque la Apo(a) de tamaño pequeño resulta en una

tasa mayor de producción y secreción por parte del hígado, lo que conduce a una mayor concentración de Lp(a).⁴

El fenotipo del número de dominios *kringle* en cada individuo depende de la información genética heredada de cada progenitor. Otros determinantes del número de dominios *kringle* son los polimorfismos de nucleótidos únicos (SNP), que son variantes de un nucleótido que puede modificar la expresión o regulación génica o la estructura/función del producto del gen. Más del 80% de los individuos porta 2 isoformas de apoyo de diferentes tamaños, cada uno heredado de un progenitor. Por ejemplo, un individuo puede portar 2 isoformas pequeñas, una pequeña y una grande, o 2 isoformas grandes, con niveles plasmáticos de Lp(a) determinados por la producción neta de Apo(a) en cada isoforma, con la mayor contribución en general impulsada por la isoforma pequeña. Los niveles plasmáticos de Lp(a) en gran medida están determinados genéticamente.

Los estudios familiares revelaron una estimación de heredabilidad de concentraciones de Lp(a) de aproximadamente el 90%. El gen que contiene el 90% del control de los niveles de Apo(a) es el gen *LPA*, que se encuentra en las posiciones 26 y 27 del brazo largo del cromosoma 6 (6q26-27). De hecho, el gen *LPA* es uno de los factores de riesgo monogénico más potente de enfermedad cardiovascular (ECV), independientemente de la raza.⁵ No existe otro rasgo cuantitativo que esté tan influenciado por las diferencias de secuencia en un solo *locus* como es el de la *LPA*. Este gen es responsable de la heterogeneidad sustancial de tamaño de las isoformas de Apo(a), que está asociada con el número variable de copias (repeticiones) de *KIV₂*. La Lp(a) es, por lo tanto, la lipoproteína con mayor control genético conocida.

¿CÓMO SE MIDE LA Lp(a)?

Dada la heterogeneidad de las partículas de Lp(a), debido principalmente a sus isoformas de tamaño, se realizan importantes esfuerzos en el mundo por armonizar su determinación entre los laboratorios clínicos, ya que aún no ha sido posible la total estandarización de los métodos para acercarnos al valor verdadero de Lp(a) que conduzca a una

clasificación correcta de riesgo cardiovascular.⁶ La determinación de Lp(a) puede realizarse tanto en suero como en plasma, y es indistinto obtener las muestras en condiciones de ayuno o sin él. Se recomienda su proceso analítico con la muestra sin congelamiento previo, solo refrigerada no más de 3 días.

Existe una variedad de métodos inmunológicos como ELISA, nefelometría y turbidimetría. Los ensayos disponibles informan la concentración de Lp(a) en mg/dl o en nmol/l y exhiben diferente grado de sesgo, dependiente de las isoformas. El grupo de trabajo de estandarización de métodos de la *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCCCLM)* se abocó, en las últimas dos décadas, a seleccionar y caracterizar materiales de referencia que se utilizaron para brindar exactitud a los fabricantes de reactivos.⁷ El desafío principal para garantizar exactitud en la medida de esta lipoproteína tan compleja es tener en cuenta las siguientes condiciones:

- 1) Seleccionar un método que demuestre trazabilidad con el método de referencia ELISA que utiliza anticuerpos monoclonales para capturar Apo(a) de distintas isoformas presentes en la muestra a analizar.
- 2) Contar con calibradores con concentraciones asignadas en nmol/l y trazabilidad con el material de referencia aceptado por la Organización Mundial de la Salud (OMS)/IFCCCLM con el fin de minimizar los desvíos causados por la heterogeneidad de la Lp(a).
- 3) Alcanzar un método sólido y preciso que presente la certificación de cumplimiento con el protocolo de estandarización que controlan los *Northwest Lipid Metabolism and Diabetes Research Laboratories (NLMDRL)*.⁸

La expresión de los resultados en nmol/l, así como las unidades del calibrador, garantizan la comparación con los NLMDRL y tiene la ventaja de indicar el número de partículas, de manera independiente de la masa medida en mg/dl, que comprende las proporciones de los distintos componentes de la partícula.⁸ De hecho, la misma LDL que conforma la Lp(a) varía en su tamaño y composición, además

de las variaciones de tamaño de Apo(a), lo que conduce a múltiples combinaciones de estructuras de Lp(a).

La Lp(a) es una de las lipoproteínas aterogénicas con ApoB100 que posee tamaño y densidad semejantes a la LDL, por lo cual constituye una “interferencia” en la cuantificación del colesterol asociado con LDL (LDLc) por cualquiera de los métodos que se utilicen, como estimación por cálculos, medida analítica y aun por el método de referencia que es la beta cuantificación por ultracentrifugación. Esto produce un error de sobreestimación del LDLc que es significativo cuando la Lp(a) es alta, ya que aporta colesterol a la medida del LDLc. La corrección que suele usarse para restar la contribución de Lp(a)c al LDLc y estimar el valor verdadero del LDLc, no es recomendable, porque la proporción del 30% de la masa de Lp(a) como estimador del Lp(a)c es muy variable y, además, el cálculo implica la conversión de nmol/l a mg/dl, que es imprecisa.⁹ Recientemente, se ha diseñado un ensayo promisorio y validado que permite medir el Lp(a)c, de donde surge que la contribución de Lp(a)c al LDLc es, en promedio, de 17 mg/dl en sujetos con Lp(a) elevada, lo cual es clínicamente relevante.¹⁰ Además, actualmente existen métodos directos para el LDLc en mejoras constantes para reducir considerablemente la interferencia de la Lp(a), como Kyowa Medex, controlado por los *Centers for Disease Control and Prevention* y ampliamente disponible.

En conclusión, para la medida de la Lp(a) se recomienda un ensayo inmunoquímico que minimice el efecto de las isoformas de tamaño, calibrado por material de referencia de OMS/IFCCLM e informado en nmol/l. La expresión universal en nmol/l constituirá una oportunidad de estandarización y armonización de los métodos para medir la Lp(a).

¿EN QUÉ SE MIDE LA Lp(a)?

El incremento de la Lp(a) se reconoce como un potenciador del riesgo cardiovascular¹¹ y su medida es de gran utilidad para optimizar la clasificación de riesgo.

En individuos con Lp(a) muy elevada, conocer el nivel permitió reclasificar el riesgo en una categoría

mayor, en aproximadamente un tercio de los sujetos en prevención primaria y en más de la mitad de los pacientes en prevención secundaria.¹²

Dado que los niveles de Lp(a) en general están determinados genéticamente, es habitual que permanezcan estables a lo largo de la vida. La medición de la Lp(a) una sola vez en la vida sería suficiente para la mayoría de los individuos, a menos que surja alguna causa secundaria que modifique sus niveles o como seguimiento de alguna medida terapéutica para su descenso. Desde el punto de vista de la rentabilidad y en línea con las normas de la *European Cardiology Society (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS)*,¹³ coincidimos en recomendar la medida de Lp(a) en todos los individuos, dado que, además de mejorar la evaluación del riesgo, permitirá la detección de otros familiares portadores de Lp(a) elevada para tomar medidas preventivas.

Más allá de la necesidad de una evaluación de rutina de la Lp(a) y acorde con las recomendaciones recientes de la *National Lipid Association (NLA)*, la decisión de medir la Lp(a) debe enfocarse principalmente en pacientes con ECV ateroesclerótica prematura (< 55 años en hombres y < 65 años en mujeres) también teniendo en cuenta los demás miembros de la familia.¹⁴ Asimismo, se sugiere medir la Lp(a) en pacientes con estenosis valvular aórtica, dado que se ha demostrado bien la acción exacerbante de la Lp(a) sobre la patogénesis de esta valvulopatía. También, debe medirse en pacientes con hipercolesterolemia grave (LDLc \geq 190 mg/dl) con sospecha o confirmación de hipercolesterolemia familiar, dado que la coexistencia de estas condiciones con Lp(a) elevada agrava el pronóstico y la gravedad de la ECV.¹⁵ En el mismo sentido, la medida de la Lp(a) debería además enfocarse en los sujetos con otras dislipidemias, como la hiperlipidemia familiar combinada o la disbetalipoproteinemia.

También, se debe tener en cuenta la cuantificación de Lp(a) en pacientes en tratamiento con estatinas que mantienen un “aparente” LDLc elevado, es decir que no responden al tratamiento, ya que puede adjudicarse al incremento de la Lp(a), que aporta colesterol a la medida del LDLc.

La concentración de Lp(a) debe utilizarse como una herramienta que colabora en la decisión clínica de indicar tratamiento con estatinas en pacientes de 40 a 75 años con riesgo intermedio.¹¹

A pesar de la demostrada relación entre la Lp(a) elevada y el claro incremento de riesgo de ECV aterosclerótica y estenosis valvular aórtica, la problemática actual reside en que la gran mayoría de los individuos en el mundo permanece sin identificación con respecto al nivel de Lp(a) y, por ende, no recibe indicaciones terapéuticas adecuadas. Por lo tanto, la incorporación de la Lp(a) en el perfil lipídico al menos una vez en la vida de cada individuo y, eventualmente, en los algoritmos para estratificar el riesgo cardiovascular, permitiría la detección de los portadores de Lp(a) elevada y una clasificación más precisa.

¿CUÁL ES EL VALOR DE CORTE PARA DEFINIR EL AUMENTO DEL RIESGO ASOCIADO CON LA Lp(a)?

Los niveles de Lp(a) están determinados genéticamente y persisten estables a lo largo de la vida del individuo, sin verse afectados de manera significativa por los hábitos de alimentación, actividad física, inflamación crónica (es un reactante de fase aguda) o el envejecimiento. No obstante, las concentraciones plasmáticas de Lp(a) difieren entre las etnias y son mayores en la población africana que en las personas hispanas, asiáticas y europeas.¹⁶

Los niveles de Lp(a) no siguen una distribución normal, sino que su concentración está desplazada hacia la izquierda y la mayoría de la población (70%) tiene niveles inferiores a 30 mg/dl con una cola hacia los niveles más altos. Se observa gran variabilidad interindividual, que fluctúa entre < 1 y > 250 mg/dl.¹⁷

Los niveles elevados de Lp(a) han demostrado ser un factor de riesgo para ECV, especialmente infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV) y estenosis valvular aórtica.^{16-18, 36} Los estudios de casos y controles han mostrado que el riesgo de infarto de miocardio es un 75% mayor cuando los niveles de Lp(a) son superiores a 30 mg/dl. Los metanálisis que incluyeron estudios epidemiológicos en prevención primaria han

mostrado que la asociación de Lp(a) con el riesgo de enfermedad coronaria es continua y curvilínea, sin verificarse claramente un nivel umbral, aunque se acelera con niveles > 24 mg/dl.²⁰ La asociación con el ACV isquémico ajustado por edad y sexo es algo más débil. En un estudio, que incluyó 7 ensayos prospectivos de 5 países europeos, el cociente de riesgo (*hazard ratio* [HR]) para eventos coronarios graves ajustado por otros factores de riesgo fue de 1.3 con niveles de Lp(a) sobre el percentilo 66 (14.1 mg/dl), y de 1.49 con niveles por encima del percentilo 90 (43.5 mg/dl). Además, los estudios de aleatorización mendeliana y análisis genómicos mostraron una relación más fuerte y lineal. En el *Copenhagen City Heart Study*, el HR para infarto de miocardio ajustado por múltiples factores fue de 1.6 para los niveles de Lp(a) entre 30 y 76 mg/dl (percentilo 67-89) y de 1.9 para los niveles de Lp(a) sobre 77 mg/dl.²⁰ En los estudios de asociación genómica, la relación de probabilidades (*odds ratio*) para enfermedad coronaria fue de 1.73 y 4.87 para la presencia de una o 2 variantes en gen *LPA*, respectivamente. Los niveles plasmáticos de Lp(a) para una variante fueron cercanos a 70 mg/dl y 110 mg/dl para la presencia de 2 variantes.¹⁹

En la estenosis valvular aórtica, el riesgo es significativamente superior con niveles de Lp(a) > 40-60 mg/dl. El análisis del estudio Astronomer, diseñado para evaluar el papel de la rosuvastatina en la progresión de la estenosis aórtica, mostró que los pacientes con Lp(a) en el tercilo superior (≥ 58.5 mg/dl) tuvieron una progresión más rápida que aquellos con niveles menores. En el estudio de Copenhague, el HR de estenosis valvular aórtica con ajuste multivariable en la población general fue de 1.6 para los niveles de Lp(a) entre el percentilo 67 y 89, correspondiente a la mediana de los niveles de Lp(a) de 40 mg/dl (rango intercuartílico: 30-51).²⁰ Con la información disponible, las distintas sociedades científicas han sugerido diferentes valores de Lp(a) que se asocian con mayor riesgo cardiovascular. La EAS y *Heart UK* sugieren que el riesgo de Lp(a) es significativo con niveles de 50 mg/dl (100-125 nmol/l), que corresponden al percentilo 80 de la población europea, tanto en pacientes con ECV, diabetes mellitus o en la población general.¹⁶ Sin embargo, este nivel umbral pasa por alto el riesgo observado en poblaciones en prevención primaria con niveles entre 25 y 50 mg/dl. La *Canadian Cardiovascular Society*

sugiere un punto de corte > 30 mg/dl y la normas de la *American Heart Association/American College of Cardiology* de 2018 definen como factor potenciador del riesgo un nivel de Lp(a) de 50 mg/dl.¹⁷

¿EN QUIÉNES DEBE REPETIRSE LA MEDICIÓN DE LA Lp(a)?

Pese a que la recomendación actual es realizar la medición de Lp(a) una vez en la vida, en determinadas situaciones no genéticas debería repetirse.²³ Es importante conocerlas y corregir estas causas secundarias, si es posible. En la insuficiencia renal crónica (IRC), los niveles de séricos de Lp(a) aumentan con la caída del índice de filtrado glomerular; esto se observa en pacientes con isoformas grandes de apo. En el síndrome nefrótico y en pacientes en diálisis peritoneal también se detecta este aumento de la Lp(a), pero a diferencia de la IRC se da en todas las isoformas de Apo(a). Por el contrario, el trasplante renal y la hemodiálisis disminuirían los valores de Lp(a) a su estado basal.²⁴

Los niveles de Lp(a) se encuentran habitualmente disminuidos en pacientes con cirrosis hepática y hepatitis viral; esto se debe al papel fundamental que desempeña el hígado en el metabolismo lipídico y a que las concentraciones de Lp(a) se relacionan de manera directa con la síntesis hepática de Apo(a).²⁵

En pacientes con hipotiroidismo no controlado, el reemplazo con hormona tiroidea se acompañó del descenso de los niveles séricos de Lp(a), al igual que ocurre con su perfil lipídico.²⁶

Los niveles de Lp(a) en pacientes posmenopáusicas se encuentran elevados en comparación con aquellas premenopáusicas, lo que aumenta el riesgo aterosclerótico. La terapia de reemplazo hormonal ha demostrado la reducción de estos niveles en este grupo de pacientes.²⁷

Recomendaciones

Una medición de Lp(a) en la vida es suficiente para determinar el riesgo cardiovascular de los pacientes.

En pacientes con IRC, cirrosis hepática y hepatitis viral, hipotiroidismo no controlado, mujeres posmenopáusicas que reciben terapia de

reemplazo hormonal o ante la implementación de un tratamiento farmacológico específico para disminuir los niveles séricos de Lp(a) para evaluar la respuesta al tratamiento podría ser útil repetir su medición; estas causas secundarias de elevación de la Lp(a) deben tenerse en cuenta y corregirse.

¿QUÉ EVIDENCIA EXISTE ENTRE EL AUMENTO DE LA Lp(a) Y LA ECV ATROSCLERÓTICA?

Dada la estructura de la Lp(a), similar a la LDL, era lógico que en algún momento surgiera la hipótesis de si existe alguna relación entre los niveles elevados de la Lp(a) y el riesgo de presentar ECV aterosclerótica. Si bien en los últimos años ha crecido el interés por este tópico, la relación entre la Lp(a) y la ECV se describió hace casi 50 años. En un estudio realizado en Finlandia se demostró que los pacientes con enfermedad coronaria tenían valores más elevados de Lp(a) que aquellos sin ECV.²⁸ Si bien el estudio en cuestión incluyó muy pocos pacientes, los estudios de observación más grandes, como el que evaluó a 460 506 participantes del proyecto BioBank del Reino Unido, demostraron la misma relación tanto en pacientes con ECV como en aquellos en prevención primaria. Más aún, este último estudio mostró una relación lineal entre los valores de Lp(a) y el riesgo de presentar ECV.²⁹ Apoyando la relación lineal entre los valores más elevados de Lp(a) y el mayor riesgo de ECV aterosclerótica, un estudio de casos y controles realizado en los Países Bajos mostró que, en comparación con los pacientes con niveles de Lp(a) menores al percentilo 20 (7 nmol/l), aquellos con cifras de Lp(a) por encima del percentilo 99 (459.6 nmol/l) presentaban un OR de 2.64 para la aparición de ECV aterosclerótica y de 3.39 para infarto de miocardio.³⁰ En lo que respecta a los estudios de asociación, también existe información proveniente de ensayos de aleatorización mendeliana y estudios de asociación del genoma completo que también refuerzan la relación entre los niveles elevados de Lp(a) y la aparición de ECV aterosclerótica.³¹ Un punto importante para destacar es que no todas las isoformas de Lp(a) parecen tener el mismo riesgo de ECV aterosclerótica; lo más importante en este punto es la menor presencia de repeticiones de *kringle IV* tipo 2.

Se encuentran en curso estudios que evalúan el tratamiento directo sobre los niveles de Lp(a) en caso de obtenerse beneficios en términos de la reducción de los eventos cardiovasculares; así, quedaría cerrada la relación de causalidad de la ECV aterosclerótica.

El mecanismo propuesto, por el cual la Lp(a) participa en la génesis de la aterosclerosis, es variado e incluye el contenido de colesterol (en similitud con la partícula de LDL), la mediación en las respuestas inflamatorias mediadas por su contenido en fosfolípidos oxidados y, a partir de la similitud estructural entre la Apo(a) y el plasminógeno, también estarían involucrados los fenómenos protrombóticos.³²

En resumen, existe información proveniente de estudios genéticos y clínicos de observación que muestran una asociación entre los niveles elevados de Lp(a) y el riesgo de presentar ECV aterosclerótica. En consecuencia, este documento sugiere incorporar a esta lipoproteína como una variable más para identificar a los pacientes que tengan alto riesgo de presentar un evento cardiovascular aterosclerótico.

¿QUÉ EVIDENCIA EXISTE ENTRE EL AUMENTO DE LA Lp(a) Y LA ESTENOSIS AÓRTICA?

La estenosis valvular aórtica se asocia con la reducción progresiva del orificio valvular y de la movilidad de las valvas, lo que conduce a la disminución de la capacidad de eyección de sangre desde el corazón hacia la aorta y, consecuentemente, a todo el organismo. La estenosis valvular aórtica es la valvulopatía más frecuente, en tanto que la degeneración cálcica es la causa adquirida más común.

En conjunto, la información sugiere que los lípidos podrían desempeñar un papel en la fisiopatología de la estenosis valvular aórtica. Dentro de las válvulas aórticas estenóticas se ha observado una acumulación de partículas de LDL convencionales, LDL oxidadas y fosfolípidos oxidados. El principal transportador plasmático de fosfolípidos oxidados es la Lp(a).

Estos fosfolípidos modificados promueven la mineralización y la calcificación valvular a través de la regulación positiva de las especies reactivas de oxígeno y de las citoquinas inflamatorias liberadas por los macrófagos. Además, dentro de la válvula, la fosfolipasa A2 asociada con las lipoproteínas utiliza fosfolípidos oxidados para generar lisofosfatidilcolina, una enzima que *in vitro* ha demostrado un efecto sobre la mineralización. Asimismo, se han propuesto otros mecanismos no relacionados con los fosfolípidos oxidados: la Lp(a) aumenta significativamente la actividad de la fosfatasa alcalina, la liberación de fosfato, los depósitos de calcio, la hidroxiapatita, la apoptosis celular, la formación de vesículas en la matriz extracelular y la fosforilación de ciertas proteínas involucradas en la transducción de señales.³³

La calcificación es uno de los procesos más relevantes que determina la progresión de la estenosis de la válvula aórtica y, en consecuencia, su pronóstico. Un estudio genómico reveló que ciertos polimorfismos en el *locus* del gen de Lp(a) se asociaron con mayor riesgo de calcificación valvular aórtica.³⁴ Asimismo, varios estudios de observación han relacionado los niveles elevados de Lp(a) y la calcificación aórtica.³⁵ También, algunos informes, provenientes en su mayoría de estudios de cohorte, han demostrado que los niveles elevados de Lp(a) constituyen un factor de riesgo independiente para la progresión de la estenosis valvular aórtica o la aparición de eventos clínicos relacionados, como la internación por insuficiencia cardíaca, el reemplazo valvular quirúrgico o la muerte.^{36,37} Dichos estudios incluyeron sujetos diferentes, desde individuos pertenecientes a la población general hasta pacientes con hipercolesterolemia familiar o algún grado de estenosis valvular aórtica previa. El mayor riesgo de eventos clínicos relacionados con la estenosis valvular aórtica se observó en los pacientes con valores de Lp(a) más altos, en un rango entre un 70% y alrededor de 3 veces más riesgo, a pesar de efectuar un ajuste por los factores tradicionales de riesgo.

Hasta la fecha, no existen tratamientos clínicos eficaces para la estenosis valvular aórtica. La información proveniente de los ensayos clínicos mostró que la terapia hipolipemiente basada en estatinas no se asoció con la reducción de los eventos

relacionados con la estenosis aórtica calcificada. Sin embargo, las estatinas son ineficaces o, incluso, pueden aumentar los niveles séricos de Lp(a). Además, los inhibidores de la PCSK9 reducen los niveles de Lp(a); recientemente, un estudio sugirió que estos fármacos podrían disminuir la tasa de progresión de la estenosis valvular aórtica.

Están en curso terapias nuevas para reducir los niveles de Lp(a). Sin embargo, su papel potencial en el tratamiento de la estenosis valvular aórtica deberá demostrarse en ensayos clínicos futuros.

En resumen, la información proveniente de estudios genéticos y clínicos de observación muestra una asociación entre los niveles elevados de Lp(a), la calcificación valvular aórtica y los eventos clínicos relacionados con esta enfermedad. En consecuencia, este documento sugiere incorporar a esta lipoproteína como marcador pronóstico de la enfermedad valvular aórtica.

¿CON QUÉ HERRAMIENTAS CONTAMOS HOY PARA TRATAR ESPECÍFICAMENTE EL AUMENTO DE LA Lp(a)? ¿QUÉ EFECTOS TIENEN LOS DIFERENTES FÁRMACOS -EN ESPECIAL, LOS HIPOLIPEMIANTES- SOBRE LOS NIVELES DE Lp(a)?

En principio, debemos mencionar que actualmente no existe una terapia farmacológica específica aprobada para el descenso de la Lp(a). Además, las diferentes estrategias hipolipemiantes y los fármacos no hipolipemiantes también ejercen efectos.

Las terapias hipolipemiantes “clásicas” han demostrado un impacto mínimo sobre los valores de la Lp(a).³⁸ Las estatinas ejercen un efecto neutro o un aumento del 10% a 20% en los valores de Lp(a); esta elevación tiene un significado clínico desconocido.³⁹ Los fibratos y el ezetimibe poseen un neutro efecto en relación con la Lp(a).³⁸ Los inhibidores de la PCSK9 logran un descenso variable, que llega a un 25% de disminución en los valores basales de Lp(a); en el subgrupo con valores > 120 nmol/l de esta lipoproteína, el descenso porcentual es más marcado y el impacto clínico, en función de la reducción de los eventos cardiovasculares, parece significativo.⁴⁰ La niacina logra un descenso del 20% a 40% de la Lp(a), sin

evidencia de impacto o beneficio clínico.³⁸ El mipomersen, un oligonucleótido antisentido contra la ApoB, ha demostrado un descenso del 25% de la Lp(a), aunque su impacto clínico se desconoce.³⁸ Finalmente, dentro de las terapias hipolipemiantes, la aféresis de la Lp(a) ha demostrado disminuir el valor de esta lipoproteína entre 20% y 90%, demostrando un beneficio clínico en un subgrupo determinado; la invasividad, el acceso y el costo hacen de esta terapia una herramienta limitada en la práctica diaria.⁴¹

Diferentes fármacos no hipolipemiantes han demostrado modificar los valores de la Lp(a); debemos mencionar los estrógenos, con un descenso del 20%, e informes en referencia a la disminución de hasta el 20% con aspirina. Ninguno de estos dos agentes ha demostrado beneficio clínico en pacientes con elevación de la Lp(a) y actualmente no se utilizan en este contexto.⁴²

¿CUÁL ES LA MAGNITUD NECESARIA CALCULADA DE DESCENSO DE LA Lp(a) PARA OBTENER UN BENEFICIO CLÍNICO POTENCIAL?

La información disponible no es suficiente para identificar la concentración de la Lp(a) requerida para disminuir la incidencia de eventos cardiovasculares. Para ello, se requieren estudios controlados que verifiquen un número suficiente de eventos de interés. En principio, el mecanismo principal de acción debe ser el decremento de la concentración de Lp(a). No existe un fármaco aprobado con estas características. Sin embargo, en un estudio en progreso, que ha finalizado el período de inclusión, el criterio principal de valoración es la reducción del número de eventos cardiovasculares. El *HORIZONtrial* (*ClinicalTrials.gov* NCT04023552) inició en 2020 con el empleo de AKCEA-APO(a)-LRx (pelacarsen, un oligonucleótido antisentido dirigido contra LPA). Pelacarsen disminuye la Lp(a) en 80% su valor basal. También se están evaluando 2 fármacos que interfieren con el RNA de LPA (olpasiran y SLN360), pero en otras fases clínicas; se espera que cuenten con estudios similares a HORIZON a mediano plazo.

Como alternativa se han hecho análisis de intervenciones con fármacos hipolipemiantes

que modifican la concentración de Lp(a), sin que ello sea su mecanismo principal de acción (como las estatinas, los inhibidores de PCSK9, los inhibidores de la proteína transportadora de ésteres de colesterol, la aféresis y la niacina). Los informes brindan conclusiones contradictorias debido a la heterogeneidad de las poblaciones; además, un porcentaje alto de los participantes tiene concentraciones bajas de Lp(a). Asimismo, la diversidad de los métodos de medición de la Lp(a), la dificultad para aislar el efecto de la intervención sobre el Lp(a)c y que la contribución de la Lp(a) ocurra principalmente en la aterosclerosis prematura interfieren con la validez de las conclusiones. Mientras que algunos autores afirman que la Lp(a) no es un objetivo terapéutico,⁴⁴ otros señalan que, en participantes con Lp(a) alta (> 50 mg/dl, > 120 nmol/l), se observó una reducción de 15% en la incidencia de eventos cardiovasculares por cada decremento de 25 nmol/l (7 mg/dl) de la Lp(a) (estudio FOURIER).⁴⁵ La reducción porcentual del riesgo fue similar entre los distintos estratos de concentración de Lp(a). La reducción del riesgo absoluto fue significativa solo cuando la Lp(a) estaba elevada.

En un estudio de observación se estimó que una reducción de 55 mg/dl (116 nmol/l) de la concentración de Lp(a) resulta en la disminución de la incidencia de eventos cardiovasculares, equiparable a un cambio de 39 mg/dl (1 mmol/l) en el LDLc (-22%).⁴⁶ Un cambio de tal magnitud en la Lp(a) no es factible con las terapias disponibles, excepto por la aféresis, los oligonucleótidos antisentido y los inhibidores del RNA dirigidos contra LPA. Una limitante de este informe es que la magnitud de reducción se estimó de un análisis de regresión; no es comparable el impacto de alcanzar una concentración de Lp(a) a causa de una intervención que tenga la misma concentración en forma espontánea.

Un estudio de regresión mendeliana informó que se necesita una reducción absoluta de 101.5 mg/dl en la Lp(a) para obtener el mismo beneficio que una disminución de 38.67 mg/dl (1 mmol/l) del LDLc.⁴⁷ En suma, no existe información suficiente para recomendar una meta (expresada como disminución relativa o absoluta) en la concentración de Lp(a) para la prevención cardiovascular. Probablemente,

se requiere un decremento inalcanzable con las alternativas disponibles. Solo los casos con Lp(a) alta podrían tener una disminución significativa en el número de eventos.

¿QUÉ ESTUDIOS SE ENCUENTRAN EN MARCHA PARA EVALUAR TERAPIAS ESPECÍFICAS PARA EL AUMENTO DE LA Lp(a)?

Actualmente, se evalúan diferentes fármacos con efecto directo para disminuir los niveles de Lp(a). En primer lugar, debemos mencionar al pelacarsen, un oligonucleótido antisentido de segunda generación que ha demostrado descender los niveles de Lp(a) hasta en un 80%.⁴⁸

El estudio HORIZON, en fase III, aleatorizado y controlado, evaluará 80 mg de pelacarsen administrados por vía subcutánea frente a placebo, en aplicación mensual (*Assessing the Impact of Lipoprotein[a] Lowering with TQJ230 on Major Cardiovascular Events in Patients with CVD*, trial NCT04023552). Este estudio está en marcha en pacientes en prevención secundaria, con valores de Lp(a) > 70 mg/dl o > 175 nmol/l con el objetivo principal de disminuir los eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ACV isquémico y necesidad urgente de revascularización miocárdica). Se planea una duración de 4.25 años, con un número de eventos cercanos a los 1000, y su conclusión en 2024.⁴⁹

La segunda estrategia en marcha es el olpasiran (AMG890), que utiliza otra metodología de terapia con oligonucleótidos; en este caso, una molécula pequeña de interferencia al ARN (siRNA), que en estudios en fase II (NCT04270760) demostró una reducción en los valores de Lp(a) de 70% al 95%, dependiendo del valor basal y la dosis utilizada.^{50,51}

Finalmente, el compuesto denominado SLN360, un siRNA, se encuentra en curso en *Silence Therapeutics*, en fase I.⁵²

Bibliografía

1. Tsimikas S, Fazio S, Ferdinand KC, et al. NHLBI Working Group recommendations to reduce lipoprotein(a)-mediated risk of cardiovascular disease and aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*

71(2):177-192, 2018.

2. White AL, Rainwater DL, Hixson JE, Estlack LE, Lanford RE. Intracellular processing of Apo(a) in primary baboon hepatocytes. *Chem Phys Lipids* 67-68:123-133, 1994.

3. Dieplinger H, Utermann G. The seventh myth of lipoprotein(a): where and how is it assembled? *Curr Opin Lipidol* 10(3):275-283, 1999.

4. Cain WJ, Millar JS, Himebauch AS, et al. Lipoprotein(a) is cleared from the plasma primarily by the liver in a process mediated by apolipoprotein(a). *J Lipid Res* 46(12):2681-2691, 2005.

5. Atkinson RA, Williams RJ. Solution structure of the kringle 4 domain from human plasminogen by 1H nuclear magnetic resonance spectroscopy and distance geometry. *J Mol Biol* 212(3):541-552, 1990.

6. López G, Schreier L. Armonización del estudio de lípidos en el laboratorio clínico. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 53(4):459-468, 2019.

7. Dati F, Tate JR, Marcovina SM, Steinmetz A. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. IFCC Working Group for Lipoprotein(a) assay standardization. First WHO/IFCC international reference reagent for lipoprotein(a) for immunoassay-Lp(a) SRM 2B. *Clin Chem Lab Med* 42(6):670-676, 2004.

8. Cegla J, France M, Marcovina SM, Neely RDG. Lp(a): When and how to measure it. *Ann Clin Biochem* 58(1):16-21, Jan 2021.

9. Tsimikas S, Fazio S, Viney NJ, et al. Relationship of lipoprotein(a) molar concentrations and mass according to lipoprotein(a) thresholds and apolipoprotein (a) isoform size. *J Clin Lipidol* 12:1313-1323, 2018.

10. Yeang C, Witztum JL, Tsimikas S. Novel method for quantification of lipoprotein(a)-cholesterol: implications for improving accuracy of LDL-C measurements. *J Lipid Res* 62:100053, 2021.

11. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the

management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 73(24):e285-e350, Jun 25 2019.

12. Nurmohamed NS, Kaiser Y, Schuitema PCE, Ibrahim S, Nierman M, Fischer JC, et al. Finding very high lipoprotein(a): the need for routine assessment. *Eur J Prev Cardiol* zwab167, Oct 11 2021.

13. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 41(1):111-188, Jan 1 2020.

14. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, Koschinsky ML, McNeal CJ, Nordestgaard BG, Orringer CE. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 13(3):374-392, May-Jun 2019.

15. Ellis KL, Pérez de Isla L, Alonso R, Fuentes F, Watts GF, Mata P. Value of measuring lipoprotein(a) during cascade testing for familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 73(9):1029-1039, Mar 12 2019.

16. Nordestgaard B, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts G, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 31:2844-2853, 2010.

17. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein(a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res* 57(11):1953-1975, 2016.

18. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di AE, Thompson A, White IR, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 302:412-423, 2009.

19. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med* 361:2518-2528, 2009.

20. Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a). Diagnosis, prognosis, controversies, and emerging

therapies. *J Am Coll Cardiol* 69:692-711, 2017.

21. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 41(1):111-188, 2020.

22. Trinder M, Parachuri K, Haidermota S, et al. Repeat measures of lipoprotein(a) molar concentration and cardiovascular risk. *Journal of The American College of Cardiology* 79(7):617-628, 2022.

23. Cegla J, Neely RDG, France M, Ferns G, Byrne CD, Halcox J, et al. HEART UK consensus statement on lipoprotein(a): A call to action. For the HEART UK Medical, Scientific and Research Committee. *Atherosclerosis* 291:62-70, 2019.

24. Kronenberg F. Causes and consequences of lipoprotein(a) abnormalities in kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 18(2):234-237, 2014.

25. Tietge UJ, Boker KH, Bahr MJ, Weinberg S, Pichlmayr R, Schmidt HH, Manns MP. Lipid parameters predicting liver function in patients with cirrhosis and after liver transplantation. *Hepatology* 45:2255-2260, 1998.

26. Murase T, Arimoto S, Okubo M, Morinaga S. Significant reduction of elevated serum lipoprotein(a) concentrations during levothyroxine-replacement therapy in a hypothyroid patient. *J Clin Lipidol* 6(4):388-391, 2012.

27. Anagnostis P, Galanis P, Chatzistergiou V, et al. The effect of hormone replacement therapy and tibolone on lipoprotein (a) concentrations in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 99:27-36, 2017.

28. Berg K, Dahlen G, Frick MH. Lp(a) lipoprotein and pre-beta1-lipoprotein in patients with coronary heart disease. *Clin Genet* 6:230-235, 1974.

29. Patel AP, Wang M, Pirruccello JP, et al. Lp(a) (Lipoprotein[a]) concentrations and incident atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from a large National Biobank. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 41(1):465-474, 2021.

30. Patel AP, Wang M, Pirruccello JP, et al. Lp(a) (Lipoprotein[a]) Concentrations and Incident Atherosclerotic Cardiovascular

Disease: New Insights From a Large National Biobank. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 41(1):465-474, 2021.

31. Larsson SC, Gill D, Mason AM, et al. Lipoprotein(a) in Alzheimer, atherosclerotic, cerebrovascular, thrombotic, and valvular disease: Mendelian randomization investigation. *Circulation* 141(22):1826-1828, 2020.

32. van der Valk FM, Bekkering S, Kroon J, et al. Oxidised phospholipids on lipoprotein(a) elicit arterial wall inflammation and an inflammatory monocyte response in humans. *Circulation* 134:611-624, 2016.

33. Yu B, Hafiane A, Thanassoulis G, Ott L, Filwood N, Cerruti M, et al. Lipoprotein(a) induces human aortic valve interstitial cell calcification. *JACC Basic Transl Sci* 2(4):358-371, 2017.

34. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM, et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med* 368(6):503-512, 2013.

35. Guddeti RR, Patil S, Ahmed A, Sharma A, Aboeata A, Lavie CJ, et al. Lipoprotein(a) and calcific aortic valve stenosis: A systematic review. *Prog Cardiovasc Dis* 63(4):496-502, 2020.

36. Pérez de Isla L, Watts GF, Alonso R, Díaz-Díaz JL, Muñoz-Grijalvo O, Zambón D, et al. Lipoprotein(a), LDL-cholesterol, and hypertension: predictors of the need for aortic valve replacement in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 42(22):2201-2211, 2021.

37. Zheng KH, Arsenault BJ, Kaiser Y, Khaw KT, Wareham NJ, Stroes ESG, et al. ApoB/apoA-I ratio and Lp(a) associations with aortic valve stenosis incidence: insights from the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Am Heart Assoc* 8(16):e013020, 2019.

38. Tsimikas S, Moriarty PM, Stroes ES. Emerging RNA therapeutics to lower blood levels of Lp(a): JACC Focus Seminar 2/4. *J Am Coll Cardiol* 77(12):1576-1589, 2021.

39. Virani SS, Koschinsky ML, Maher L, et al. Global think tank on the clinical considerations and management of lipoprotein(a): The top questions and answers regarding what clinicians

need to know. *Prog Cardiovasc Dis*, 2022.

40. Handhle A, Viljoen A, Wierzbicki AS. Elevated lipoprotein(a): background, current insights and future potential therapies. *Vasc Health Risk Manag* 17:527-542, 2021.

41. Pokrovsky SN, Afanasieva OI, Ezhov MV. Therapeutic apheresis for management of Lp(a) hyperlipoproteinemia. *Curr Atheroscler Rep* 22(11):68, 2020.

42. Rehberger Likozar A, Zavrtanik M, Šebeštjen M. Lipoprotein(a) in atherosclerosis: from pathophysiology to clinical relevance and treatment options. *Ann Med* 52(5):162-177, 2020.

43. Korneva VA, Kuznetsova TY, Julius U. Modern approaches to lower lipoprotein(a) concentrations and consequences for cardiovascular diseases. *Biomedicines* 9(9):1271, Sep 20 2021.

44. Boffa MB, Stranges S, Klar N, Moriarty PM, Watts GF, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) and secondary prevention of atherothrombotic events: A critical appraisal. *J Clin Lipidol* 12:1358-1366, 2018.

45. Madsen CM, Kamstrup PR, Langsted A, Varbo A, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a)-lowering by 50 mg/dl (105 nmol/l) may be needed to reduce cardiovascular disease 20% in secondary prevention: a population-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 40(1):255-266, Jan 2020.

46. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk. *Circulation* 139(12):1483-1492, Mar 19 2019.

47. Burgess S, Ference BA, Staley JR, Freitag DF, Mason AM, Nielsen SF, et al. Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein(a)-lowering therapies: a mendelian randomization analysis. *JAMA Cardiol* 3(7):619-627, Jul 1 2018.

48. Swerdlow DI, Rider DA, Yavari A, Wikström Lindholm M, Campion GV, Nissen SE. Treatment and prevention of lipoprotein(a)-mediated cardiovascular disease: the emerging potential of RNA interference therapeutics. *Cardiovasc Res* 118(5):1218-1231, 2022.

49. Assessing the Impact of Lipoprotein(a) Lowering with Pelacarsen (TQJ230) on Major Cardiovascular Events in Patients with CVD (Lp[a]HORIZON) [Internet]. *ClinicalTrials.gov*; 13 May 2022 [7 Jul 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04023552?term=pelacarsen&draw=2&rank=4>.

50. Koren MJ, Moriarty PM, Baum SJ, et al. Preclinical development and phase 1 trial of a novel siRNA targeting lipoprotein(a). *Nat Med* 28(1):96-103, 2022.

51. Olpasiran Trials of Cardiovascular Events And Lipoprotein(a) Reduction - DOSE Finding Study [Internet]. *ClinicalTrials.gov*; 12 Jan 2022 [7 Jul 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04270760?term=NCT04270760&draw=2&rank=1>.

52. Rider D, Swerdlow D, Eisermann M, Loeffler K, Hauptmann J, Morrison E, et al. Abstract 14720: pre-clinical safety assessment of SLN360, a novel short interfering ribonucleic acid targeting LPA. *Circulation* 142:A14720, 2020.