

CURSO BIANUAL

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

CICLO 2023-2024

TEMA: Lipoproteína(a) ¿El futuro en la prevención cardiovascular?

Autora: Dra. Caridad, Marina Valeria

Año 2024

INDICE

1.	Introducción	3
2.	Materiales y métodos.....	4
3.	Desarrollo	5
3.1	Prevención y riesgo cardiovascular.....	5
3.2	Estructura de la Lipoproteína(a).....	7
3.3	Síntesis y metabolismo de la Lipoproteína(a).....	7
3.4	Fisiopatología	9
3.5	Relación entre Lipoproteína(a) y la enfermedad cardiovascular.....	9
3.6	Epidemiología	14
3.7	Niveles, medición y diagnóstico	16
3.8	Tratamiento.....	18
3.9	Aspirina y Lipoproteína(a)	23
3.10	Paradoja de la Lipoproteína(a).....	24
4.	Discusión.....	25
5.	Conclusión.....	27
6.	Bibliografía	28
7.	Figuras y tablas	33

1. Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte y de discapacidad en personas mayores de 50 años a nivel mundial, representando un grave problema de salud pública global.

Son múltiples los factores de riesgo conocidos que se encuentran involucrados, como la hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo, dislipidemia, obesidad y sedentarismo. A su vez, éstos, se encuentran asociados a la alimentación, estilo de vida y factores socioeconómicos de la población. Esto avala y justifican todas las acciones dedicadas a jerarquizar y promover la prevención cardiovascular a nivel individual y poblacional, con la intención de evitar o reducir el impacto que la ECV produce.

Sin embargo, existen otros factores más complejos a discernir, como es el caso de la lipoproteína a [Lp(a)], la cual cobró especial relevancia en los últimos años y continúa siendo materia de investigación actualmente.

La Lp(a) es un factor de riesgo independiente para presentar ECV, determinada en su mayoría por componentes genéticos, siendo más difícil su manejo que el de las dislipemias convencionales, dado que tiene poca o nula respuesta a las terapéuticas tradicionales como los cambios en el estilo de vida o los fármacos de primera línea (estatinas, ezetimibe).

Los niveles elevados de esta lipoproteína están presentes en aproximadamente el 20 a 25 % de la población a nivel global y se encuentran estrechamente vinculados a diversas manifestaciones de la enfermedad cardiovascular, desde la aterosclerosis hasta los accidentes cerebrovasculares, incluso en pacientes sin otros factores de riesgo asociados. Además de su probada asociación al riesgo cardiovascular, resulta central verificar si su descenso se traduce en reducción de eventos clínicos y de ser así, qué herramientas están disponibles y en qué pacientes emplearlas.

Actualmente no se disponen de terapias farmacológicas específicas aprobadas para disminuir los niveles de Lp(a), pero se encuentran en curso ensayos clínicos de fármacos que actúan de manera efectiva sobre esta lipoproteína, disminuyendo sus concentraciones y permitirán demostrar, eventualmente, si existe reducción en el riesgo de eventos cardiovasculares asociada al descenso de la Lp(a).

El objetivo de este trabajo es revisar la fisiopatología de la Lp(a) y su asociación con la ECV, evaluar la evidencia disponible de distintos agentes capaces de reducir las concentraciones de esta lipoproteína y resumir el estado actual de la Lp(a) en cuanto a evidencia, guías y preguntas pendientes del tema.

2. Materiales y métodos

Para la elaboración de esta monografía se realizó una revisión sistemática de la literatura encontrada en MEDLINE, PUBMED y LILACS para la búsqueda de referencias relevantes acerca de fisiopatogenia, manifestaciones clínicas y exámenes complementarios vinculados a Lp(a), así como también referencias acerca de las diferentes opciones terapéuticas. Para la búsqueda de estudios prospectivos, retrospectivos y metaanálisis se recurrió a diferentes revistas científicas como la *American Journal of Cardiology*, *New England Journal of Medicine*, la Revista Argentina de Cardiología, y publicaciones de distintas sociedades de cardiología como la *American Heart Association*, la *European Society of Cardiology (ESC)* y la Sociedad Argentina de Cardiología.

La investigación comprendió los períodos entre los años 2000 hasta 2024, con la utilización de los siguientes términos: *Lipoprotein (a)*, *lipoprotein(a) and cardiovascular risk*, *lipoprotein (a) metabolism*, *lipoprotein (a) genetics*, *lipoprotein (a) treatment*. Por otra parte, para las definiciones de conceptos básicos sobre prevención, riesgo cardiovascular y dislipemias se recurrió al consenso de prevención cardiovascular de la Sociedad Argentina de Cardiología (2023) y a la guía *ESC/EAS 2019* sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de lípidos para reducir el riesgo cardiovascular.

3. Desarrollo

3.1 Prevención y riesgo cardiovascular

La ECV es la principal causa de muerte a nivel mundial. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2019 fallecieron aproximadamente 17,9 millones personas por este motivo; y dentro de las muertes prematuras (antes de los 70 años) debidas a enfermedades no transmisibles, el 38% fueron causadas por ECV. (1)

Además de ser la primera causa de muerte, también lo es de discapacidad en personas mayores de 50 años, siendo cada vez mayor el número de personas que al sufrir un evento, presentan secuelas discapacitantes en su vida. Por lo tanto, la prevención debe ser una prioridad a nivel mundial. (2-3)

La prevención cardiovascular se define como el conjunto de acciones individuales y colectivas que pretenden erradicar, eliminar o minimizar el impacto de la ECV y la discapacidad resultante de ésta. Se puede realizar a través de estrategias individuales o colectivas. (4) Evaluar el riesgo de ECV de manera global se traduce en un enfoque integral de la prevención, combinando el peso de múltiples factores de riesgo para determinar el riesgo absoluto de sufrir un evento de ECV en un período de tiempo determinado. (3)

Se dispone de diversos instrumentos para calcular riesgo cardiovascular, que por lo general se basan en poblaciones europeas o norteamericanas, siendo sus resultados no extrapolables directamente a otras poblaciones. En Argentina no existe una ecuación de riesgo específica. Por peso científico se suelen utilizar instrumentos de estratificación de riesgo como *ASCVD Risk Calculator*, *SCORE 2*, *HEARTS* o Tablas de Riesgo de la Organización Mundial de la Salud (Tabla 1). (4)

La Lp(a) es un factor de riesgo independiente para presentar ECV, por lo que es de utilidad en la estratificación del riesgo cardiovascular. Además, es de importancia como marcador de riesgo residual. (5)

El riesgo residual es aquel riesgo que persiste después de haber realizado intervenciones dirigidas a reducir o eliminar variables conocidas y tratables. Se demostró que los niveles más altos de Lp(a) se asociaban con un mayor riesgo residual de enfermedad cardiovascular, incluso con niveles bajos de LDL. Esto sugiere que los pacientes con Lp(a) elevada tienen un mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares repetidos a pesar de estar en tratamiento para reducir los lípidos con fármacos convencionales como por ejemplo, las estatinas. (5-6)

Actualmente se encuentran a disposición herramientas que permiten estimar el riesgo cardiovascular incluyendo el valor de Lp(a) del paciente. Estos calculadores proveen la estimación de riesgo con los factores tradicionales y además, la estimación de riesgo que se

obtiene al adicionar la información del valor de Lp(a) del sujeto. Asimismo, en aquellos sujetos con niveles elevados de Lp(a), permiten estimar cuántos mg/dl de LDL y cuántos mmHg de presión arterial serían necesario reducir para alcanzar un riesgo similar al que tendría ese mismo individuo con un valor promedio normal de Lp(a) (Fig. 1). (7-8)

3.2 Estructura de la Lipoproteína(a)

Las partículas de Lp(a) están conformadas por una estructura similar a la lipoproteína de baja densidad (LDL), llamada "*LDL-like*", que contiene apoB-100, unida covalentemente por un único enlace disulfuro a apolipoproteína (a) [apo(a)], este último componente patognomónico. La Lp(a) fue descrita en plasma humano por Berg y col. en 1963 y el gen que codifica apo(a) denominado LPA fue clonado en 1987 por Lawn y sus colegas. A los 2 años el gen LPA se expresa por completo y por lo general los niveles máximos de Lp(a) se alcanzan a los 5 años, aunque puede aumentar hasta la edad adulta. (9-12)

La apo(a) es una proteína polimórfica similar al plasminógeno. A diferencia del plasminógeno, el cual se encuentra conformado por los dominios *Kringle* (K1 a KV) y un dominio proteasa con actividad enzimática responsable de la fibrinólisis, la apo(a) no contiene los dominios K1, KII y KIII, presenta 10 subtipos de KIV, una copia de KV y un dominio proteasa que carece de actividad enzimática. 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), dado que puede variar en el número de copias o repeticiones. 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, generando el polimorfismo en el tamaño de la partícula (Fig. 2). Esta variabilidad de tamaño es un fenómeno único, ya que otras lipoproteínas suelen tener masas constantes. El tamaño de la isoforma de apo(a) está inversamente relacionado con la densidad y la concentración plasmática de Lp(a). Esta relación puede ocurrir porque el tamaño pequeño de la apo(a) es más fácil de secretar por parte del hígado, lo que conduce a una mayor concentración de Lp(a) y, en consecuencia, aumenta el riesgo cardiovascular. Por otro lado, las concentraciones plasmáticas de Lp(a) están determinadas principalmente por el gen LPA (en un 90%), responsable de la heterogeneidad sustancial de tamaño de las isoformas de apo(a), que está asociada con el número variable de copias (repeticiones) de KIV. Dicho gen es uno de los factores de riesgo monogénicos más potentes de ECV independientemente de la raza.

Por lo tanto, la Lp(a) es la lipoproteína con mayor control genético conocida. (10, 13-15)

3.3 Síntesis y metabolismo de la Lipoproteína(a)

La Lp(a) se sintetiza principalmente en el hígado. Existe vasta evidencia al respecto. En personas con trasplante de hígado se observó que el tamaño de las isoformas de la apo(a) cambia al genotipo del donante una vez recibido el órgano. Asimismo, en pacientes con diagnóstico de cirrosis alcohólica se observó que los niveles plasmáticos de Lp(a) suelen ser bajos; esto sería consecuencia del daño hepático y la ineficaz síntesis de la partícula. (16-

19) El ensamblaje de la Lp(a) se realiza mediante un proceso de 2 pasos, a través de interacciones covalentes y no covalentes. La ubicación exacta del montaje es controvertida, con teorías que sugieren la superficie de las células hepática. Algunos estudios indican que el ensamblaje de Lp(a) es extracelular, mientras que otros sugieren que puede ocurrir en el plasma o en el espacio intersticial. (20-21)

En cuanto al catabolismo, se sabe poco acerca de los sitios y procesos responsables de la eliminación de Lp(a) de la circulación. Actualmente se cree que el hígado y los riñones son sitios de eliminación dominantes. (18, 20-21)

3.4 Fisiopatología

En la actualidad se ignora cuál es la función biológica de las partículas de Lp(a). Hasta el momento representaría una forma de transporte plasmático de lípidos de ésteres de colesterol, aunque su finalidad concreta en individuos sanos no está establecida. Se ha propuesto que realiza una función complementaria en el transporte de colesterol, conduciendo al mismo hacia zonas de la pared arterial lesionada, en especial a los fibroblastos para permitir su proliferación reparadora. (22)

Con respecto a su papel en la hemostasia, dada su homología estructural con el plasminógeno se uniría a receptores de este último, distribuidos en las células sanguíneas y en el endotelio vascular, evitando así la unión del plasminógeno a sus receptores e interfiriendo con la formación de plasmina, produciendo en consecuencia disminución o incluso inhibición de la fibrinolisis. Cabe destacar que este mecanismo ha sido demostrado en condiciones *in vitro*, pero no se ha logrado evidenciarlo *in vivo*. (19, 22)

Otra capacidad de la Lp(a) es la de alterar la función del endotelio vascular, interfiriendo con la activación de la plasmina por el activador tisular del plasminógeno (t-PA), incrementando de esta manera la secreción del inhibidor del activador de plasminógeno (PAI) en las células endoteliales. Posee la capacidad de producir disfunción endotelial por su unión a la tetranectina endotelial. Además, participa uniéndose a las plaquetas por medio de la integrina, interfiriendo por este mecanismo, con la agregación plaquetaria. (19, 22)

El mecanismo por el cual la Lp(a) participa en el desarrollo de la placa de ateroma estaría mediado a través de macrófagos que fagocitan las partículas de Lp(a) oxidadas o modificadas por formación de complejos de proteoglucano, a través del receptor "scavenger". Los macrófagos, por este mecanismo, se convierten en células espumosas, que producen la liberación de citocinas que estimulan la proliferación de las células musculares y el acúmulo de lípidos en la pared arterial. En conjunto con el efecto inhibidor de la Lp(a) en los procesos fibrinolíticos, éste proceso contribuiría a desencadenar el desarrollo de la placa de ateroma (Fig.3). (19, 22)

3.5 Relación entre Lipoproteína(a) y la enfermedad cardiovascular

La Lp(a) es el principal transportador de fosfolípidos oxidados (OxPL) en plasma, por lo que se cree que un componente importante del riesgo mediado por Lp(a) es a través de su contenido de OxPL. Este último es reconocido como un patrón molecular asociado al peligro

(DAMP) por los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) en las células inmunitarias innatas, llevando como consecuencia a múltiples procesos proinflamatorios y desestabilizadores de la placa. (23)

Distintos estudios epidemiológicos observaron que el nivel de OxPL asociados a Lp(a), es altamente predictivo del riesgo futuro de ECV. Por otra parte, las variantes más pequeñas del gen LPA codifican isoformas de apo(a) más pequeñas en mayor cantidad, a diferencia de las variantes genéticas más grandes. La secreción más fácil de isoformas más pequeñas puede elevar directamente la concentración plasmática de Lp(a), lo que lleva a un mayor riesgo de ECV. De hecho, los estudios de aleatorización mendeliana proporcionan evidencia de que las isoformas más pequeñas y los niveles elevados de Lp(a) en plasma constituyen factores de riesgo causales independientes para la enfermedad coronaria. Entre las patologías relacionadas se destacan la aterosclerosis, estenosis de válvula aórtica, síndrome coronario agudo (SCA), enfermedad arterial periférica (EAP) y el accidente cerebrovascular (ACV). (2324)

Aterosclerosis: es la base etiopatológica de la mayoría de los eventos cardiovasculares. La etiología es multifactorial y se desencadena tanto por factores sistémicos como locales que inducen a la disfunción vascular. Las concentraciones plasmáticas elevadas de LDL son un factor de riesgo relevante de aparición prematura de aterosclerosis y cardiopatía isquémica. Como en el caso del LDL, la Lp(a) es una lipoproteína que contiene apoB, pero el número de partículas circulantes suele ser mucho menor, por lo que riesgo asociado a la Lp(a) por partícula, es superior al de las LDL. De hecho, el riesgo clínico de presentar un evento aterosclerótico aumenta linealmente con las concentraciones de Lp(a): a partir de valores de entre 30 a 50 mg/dL (125 nm/L) y, especialmente cuando superan los 125 mg/dL (430 nm/L). Se observó que sujetos con niveles plasmáticos elevados de Lp(a) se caracterizan por un aumento de la actividad inflamatoria de la pared arterial, además de poseer una respuesta inflamatoria mejorada de los monocitos circulantes, para los cuales los OxPL transportados por Lp(a) se identificaron como intermediarios obligatorios. Estos indican fuerte asociación entre la Lp(a), OxPL y la aterogénesis acelerada. (7, 23, 25)

En estudios por imágenes de la pared arterial comparando individuos con niveles de Lp(a) aumentados versus normales, se demostró a través de PET/TC, que los marcadores de inflamación en la pared arterial fueron significativamente mayores en los sujetos con concentraciones elevadas. Posteriormente, por la estrecha relación existente entre los macrófagos de la pared arterial y los monocitos circulantes, se decidió investigar el impacto de la elevación de la Lp(a) en las células inmunitarias circulantes *in vivo*. Para esto se utilizó SPECT/TC que permitió monitorear el tráfico de tecnecio-99 en la pared arterial. A través de este estudio se encontró que el tecnecio-99 se acumuló en la pared arterial de los sujetos

con concentraciones plasmáticas de Lp(a) elevadas. En conjunto, estos estudios demostraron que los sujetos con niveles elevados de Lp(a) tienen una mayor actividad inflamatoria arterial, lo que a su vez coincide con una mayor acumulación de células inmunitarias autólogas en su pared arterial (Fig. 4). (23)

Estenosis de la válvula aórtica: en el interior de las válvulas aórticas estenóticas se hallaron acumulación de lípidos, incluyendo LDL, LDL oxidadas (OxLDL), OxPL y Lp(a). La asociación entre los niveles altos de Lp(a) y la enfermedad calcificante de la válvula aórtica podría deberse a los efectos directos de la Lp(a) o al mayor contenido sérico de OxPL observado en pacientes con niveles altos de esta lipoproteína. La expresión de OxLDL valvular se asoció a una mayor cantidad de macrófagos, células T y leucocitos en las válvulas enfermas, así como con una mayor expresión de TNF- α . Estos macrófagos capturan de forma incontrolada OxLDL y las esterifican, lo que lleva a la formación de células espumosas y por consecuencia al aumento de la inflamación a nivel de la válvula. Además, OxPL promueven la mineralización y calcificación a través de la regulación positiva de radicales libres y de la liberación de citocinas inflamatorias mediante macrófagos. También se demostró que las cantidades de Lp(a) a nivel local de las válvulas fueron mayores en las estenóticas en comparación con las sanas. Esta mayor calcificación a través de la estimulación de la Lp(a) se vio reflejada por aumento de la actividad de fosfatasa alcalina, liberación de fosfato, aumento en los depósitos de calcio, apoptosis celular y fosforilación de ciertas proteínas implicadas en la transducción de señales. Por otra parte, se encontró en estas válvulas estenóticas, fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas que utilizarían OxPL generando lisofosfatidilcolina, produciendo de esta manera mineralización. Cabe destacar que algunas funciones biológicas de la lisofosfatidilcolina estarían mediadas por una autotaxina derivada de OxPL, conformando los ácidos autotaxilisofatídicos, que se encuentran asociados con la patogénesis de la estenosis aórtica y desempeñan un papel clave en la mediación de la inflamación y la remodelación fibrocalcificante de las válvulas estenóticas a través de NF-KB, siendo de esta manera el eje autotaxina-Lp(a)-OxPL determinante en la calcificación de la válvula. En estudios de cohortes observacionales, prospectivos y retrospectivos, se evidenció un riesgo 3 veces mayor de eventos asociados con estenosis aórtica en los pacientes con niveles elevados de Lp(a) a pesar de ajustar por factores de riesgo tradicionales (Fig. 5). (7, 26-28)

Enfermedad arterial coronaria (EAC) y SCA: la variación genética en el gen LPA que se asocia con aumento de la concentración plasmática de Lp(a), aumenta el riesgo de EAC y con ello, el riesgo de sufrir SCA. (29)

Los niveles altos de Lp(a) están fuertemente asociados con la extensión y gravedad de la aterosclerosis coronaria y la carga total de placa coronaria, en personas aparentemente

sanas. Los pacientes con niveles elevados de Lp(a) desarrollan placas vulnerables de alto riesgo con morfología compleja (abundante componente de macrófagos, núcleo lipídico necrótico grande, capa fibrosa delgada, entre otros) más propensas a la ruptura. Se han detectado grandes cantidades de Lp(a) en las lesiones culpables de los pacientes con SCA en comparación con individuos estudiados por angina estable. (29)

También se demostró que la Lp(a) es un predictor de re-estenosis después de procedimientos de revascularización de las arterias coronarias. Un mecanismo propuesto para esto, es la acumulación de manera preferencial de Lp(a) en comparación con LDL en los sitios con lesiones. (29)

La edad de aparición de un primer SCA está en relación inversa con los niveles de Lp(a), de modo que el primer episodio a temprana edad suele estar correlacionado con niveles más elevados de esta lipoproteína. En un estudio observacional retrospectivo de una cohorte de pacientes menores de 65 años que presentaban SCA, la EAC prematura, la revascularización previa y la hipercolesterolemia familiar (HF) se asociaron de forma independiente con Lp(a) elevada, lo que indicaría EAC progresiva y mayor riesgo cardiovascular. (29-30)

En el estudio INTERHEART, se demostró que concentraciones más altas de Lp(a) están vinculadas linealmente con mayor riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM). Sus resultados apoyaron el uso clínico de la medición de Lp(a) como marcador de riesgo de IAM en diversas poblaciones. (31)

EAP: la Lp(a) es un factor de riesgo independiente para esta enfermedad, y los niveles de colesterol LDL no modificarían esta asociación. En un estudio genético que analizó secuencias de ADN en pacientes con EAP, se identificó que el gen LPA era un predictor potente de esta enfermedad. (32-33)

Existe una relación directa en la EAP entre los niveles elevados de Lp(a) y las lesiones de vasos diana después de la revascularización. Esto se debe a que niveles elevados de Lp(a) reflejarían la gravedad de la lesión. Además existirían efectos sobre la proliferación de células musculares lisas después de la revascularización. (32)

ACV: la asociación de altos niveles de Lp(a) con el riesgo de ACV isquémico y hemorrágico se ha investigado en múltiples estudios, con resultados contradictorios. (34-37)

Algunos estudios comprobaron que los niveles plasmáticos elevados de Lp(a) se asociaron con un mayor riesgo de ACV isquémico. Desde el punto de vista genético, se observó que los genotipos LPA KIV-2 y rs10455872 se encuentran en estrecha relación con niveles elevados de Lp(a) y los individuos tendrían mayor riesgo de sufrir un evento cerebrovascular. (34-36)

En el estudio SPARCL, los investigadores examinaron la concentración de Lp(a) y el tamaño de las isoformas de apo(a) vinculado con los eventos cerebrovasculares y cardiovasculares posteriores en sobrevivientes de ACV o accidentes isquémicos transitorios. Entre los pacientes aleatorizados, no hubo asociación entre Lp(a) o el tamaño de las isoformas de apo(a) y el riesgo de ACV recurrente. Igualmente, este estudio posee ciertas limitaciones ya que el diagnóstico de ACV se basó en la clínica y no requirió neuroimagen, por lo que puede que esto haya incluido etiologías no isquémicas. Por otra parte, la asociación entre los ACV recurrentes y la LP(a) podría ser más débil que aquella entre Lp(a) y los ACV incidentes. (37) En resumen, para estimar la relación causal entre niveles de Lp(a) y ACV son necesarios más estudios clínicos. (34-37)

3.6 Epidemiología

Son diversos los factores que determinan los niveles de Lp(a) en plasma: genéticos, no genéticos y el propio metabolismo de la partícula. De todos ellos, el principal determinante es genético: el polimorfismo de repetición K-IV explicaría la gran variabilidad en la concentración de Lp(a). Estas concentraciones son bajas al nacimiento y aumentan paulatinamente a los pocos días para permanecer estable con la edad. (23, 19)

El nivel de Lp(a) varía según el origen étnico, como se observó en el estudio Biobanco del Reino Unido en el que la mediana de las concentraciones de Lp(a) aumentó secuencialmente en individuos chinos, blancos, del sur de Asia y negros (16, 19, 31 y 75 nmol/L, respectivamente). En el estudio ARIC también se evidenciaron diferencias étnicas en los niveles de Lp(a) y su asociación con diferente riesgo cardiovascular entre individuos blancos y negros. Este estudio reportó un rango más amplio de concentraciones de Lp(a) en los individuos afroamericanos en comparación con los caucásicos. Estas diferencias étnicas se atribuyen principalmente al tamaño de la isoforma de apo(a) y a las variantes genéticas dentro del locus LPA. Es probable que las diferencias reflejen la migración geográfica del gen LPA fuera de África, con cambios adicionales en la arquitectura genética en los últimos 40 a 60 millones de años. (10, 23, 38)

En cuanto al género, la concentración de Lp(a) suele ser entre un 5% y un 10% mayor en las mujeres que en los hombres. En éstos, la Lp(a) se mantiene relativamente constante a lo largo de la vida, mientras que en las mujeres los niveles tienden a aumentar en la menopausia y el embarazo. (10)

El incremento de la Lp(a) que se observa en las gestantes posiblemente se explique por una mayor producción hepática de esta partícula. Durante la gestación se produce un aumento exagerado de la producción hepática de VLDL, por lo que el aumento de síntesis de apo B podría ir acompañado con el de la apo(a) y así contribuir a la mayor producción de Lp(a). (19) Los factores no genéticos también pueden modular las concentraciones. Aunque las intervenciones en el estilo de vida tienen un impacto mínimo, se demostró que una dieta baja en carbohidratos y alta en grasas puede disminuir los niveles en aproximadamente un 10% los niveles de Lp(a). Asimismo, afecciones crónicas, como el deterioro de la función renal, pueden aumentar los niveles, debido al aumento de la síntesis hepática de Lp(a) desencadenada por la proteinuria y el catabolismo alterado. La insuficiencia hepática disminuye las concentraciones, ya que altera la producción de Lp(a), situación observada en los individuos con diagnóstico de cirrosis alcohólica, donde los niveles plasmáticos suelen ser bajos. (17, 23)

Por último, ha sido demostrado que los niveles de Lp(a) fueron menores en las afecciones graves de fase aguda potencialmente mortales, pero mayor en varias afecciones inflamatorias crónicas. (23)

3.7 Niveles, medición y diagnóstico

Más del 90% de los niveles de Lp(a) en los individuos están determinados genéticamente, y estas concentraciones están cuantitativamente relacionadas con el gen LPA. Debido a que existe poca influencia del estilo de vida como la dieta y el medio ambiente, y sumando que los niveles plasmáticos no fluctúan significativamente a lo largo de la vida, esta prueba podría agregarse al perfil lipídico una única vez en la vida adulta para estratificación del riesgo cardiovascular, salvo excepciones que requiera mayor número de mediciones, como en los casos que exista una causa secundaria que modifique sus niveles o seguimiento de alguna medida terapéutica para su descenso. (4, 8, 10, 15)

Alrededor del 70% de la población tiene niveles inferiores a 30 mg/dl. Las distintas sociedades científicas han sugerido diferentes valores de Lp(a) que se relacionan con mayor riesgo cardiovascular. La *ESC/EAS* y la *American Heart Association/American College of Cardiology* sugieren que el riesgo de Lp(a) es significativo con niveles >50 mg/dl. La *Canadian Cardiovascular Society* por su parte, sugiere un punto de corte > 30 mg/dl. (8, 39) En el registro de Lp(a) del *Mass General Brigham*, un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes con Lp(a) donde participaron 16419 personas con una mediana de seguimiento de 11.9 años, se observó que en prevención primaria existe una asociación prácticamente lineal entre las concentraciones de Lp(a) y el riesgo de IAM, revascularización coronaria, ACV isquémico y mortalidad cardiovascular, mientras que en prevención secundaria se observó una meseta cuando los niveles se encontraban entre 150 y 200 nmol/l. Cabría inferir que existen valores de corte de riesgo diferentes entre poblaciones de prevención primaria y secundaria (Fig.6). (40)

Existen recomendaciones de las diferentes sociedades para la medición de Lp(a). Según la *European Cardiology Society (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS)* y en igual sintonía la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC), las personas con una concentración de Lp(a) > 180 mg/dl (> 430 nmol/l) presentan un riesgo de ECV equivalente al riesgo de la HF heterocigota, por lo que es importante realizar la cuantificación de esta lipoproteína por lo menos una vez en la vida. También se recomienda realizar el dosaje en personas seleccionadas con historia familiar de ECV prematura y en los casos de reclasificación de pacientes que estén en el límite entre el riesgo moderado y alto. Esta estrategia permitiría identificar individuos con elevaciones de Lp(a) menos extremas, con un riesgo de ECV aumentado que no se evidencie a través de otros parámetros lipídicos o lipoproteicos. Si los niveles se encuentran en el rango normal, no se necesitan mediciones posteriores, independientemente de cualquier cambio en la terapia médica del paciente. La *National Lipid Association (NLA)* sugiere su dosaje en pacientes con ECV aterosclerótica prematura (< 55 años en hombres y < 65 años en mujeres) teniendo en cuenta a los demás miembros

de la familia. La Sociedad Argentina de Lípidos (SAL) en consonancia con lo antes descripto, agrega que es recomendable medir la Lp(a) en pacientes con estenosis valvular aórtica, por la asociación entre concentraciones elevadas de Lp(a) y esta valvulopatía. También, sugiere dosarla en personas con sospecha o confirmación de HF, debido a que la coexistencia con Lp(a) aumentada empeora el pronóstico y la gravedad de la ECV. Se debe tener en cuenta, además, la medición de Lp(a) en pacientes en tratamiento con estatinas que no responden al tratamiento, es decir en aquellos que mantienen un LDL elevado. Esto puede deberse al aumento de la Lp(a), que aporta colesterol a la medida del LDL. Por otra parte, los niveles de Lp(a) pueden utilizarse como una herramienta para orientar la decisión clínica de indicar tratamiento con estatinas en pacientes con riesgo intermedio. (4, 8, 10, 15, 41)

En determinadas situaciones es recomendable repetir el dosaje de Lp(a), por ejemplo, en la insuficiencia renal crónica, el síndrome nefrótico o en pacientes con diálisis peritoneal, en los cuales los niveles séricos de Lp(a) aumentan, mientras que en el trasplante renal, la hemodiálisis, la cirrosis o la hepatitis viral, suelen disminuir. En el hipotiroidismo, el reemplazo con hormona tiroidea se acompaña de una reducción de los niveles séricos de Lp(a), al igual que ocurre con el colesterol total en el perfil lipídico. Estas causas que alteran los niveles de Lp(a) deben ser consideradas para su corrección. (15)

Las concentraciones de Lp(a) se expresan como moles (nmol/l) o masa (mg/dl) en los distintos ensayos, pero la conversión entre ambas medidas depende, a su vez, del tamaño y la concentración. Debido a la compleja estructura molecular de la Lp(a) y las variaciones de tamaño de la apo(a), el desarrollo de métodos analíticos para cuantificarla ha sido técnicamente difícil, por lo que aún no es posible su total estandarización para acercarnos a un valor común de Lp(a) que permita realizar una clasificación correcta de riesgo cardiovascular. Se recomienda la expresión universal en nmol/l dado que generaría una oportunidad de estandarización y armonización de los métodos para medir la Lp(a). Si se precisa convertir mg/dl en nmol/l se debe emplear el factor de corrección 2.2, multiplicando por 2.2 el valor en mg/dl para obtener el valor en nmol/l. (4, 8, 15)

Los métodos diagnósticos disponibles dependen en mayor o menor grado de la isoforma de apo(a). La cuantificación se realiza a través de ensayos inmunohistoquímicos como la inmunonefelometría e inmunoturbidimetría. (8, 15, 42)

3.8 Tratamiento

Dado que los niveles de Lp(a) están fuertemente influenciados por la genética y que existe evidencia de que constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ECV, es central determinar su causalidad. Actualmente no existen terapias farmacológicas aprobadas que se dirijan específicamente a la Lp(a), por lo que se recomienda un manejo temprano e intensivo de otros factores de riesgo CV (tratamiento del colesterol LDL, presión arterial y glucorregulación) para personas con niveles elevados de Lp(a). (24, 43-45)

Las medidas terapéuticas utilizadas hasta el momento, incluido el tratamiento con estatinas y las medidas dietéticas, no produjeron el resultado deseado en los pacientes con Lp(a) elevada. Si bien los anticuerpos monoclonales que inhiben la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) se asocian a reducción de alrededor del 25% de la Lp(a), en el estudio FOURIER que empleó Evolocumab, se evidenció que los pacientes en los que no se pudo alcanzar niveles muy bajos de colesterol LDL, tenían niveles marcadamente elevados de Lp(a). (43-45)

La mayoría de los medicamentos para reducir el LDL no reducen sustancialmente la Lp(a) y las estatinas a menudo tienen un efecto neutro o aumentan las concentraciones de esta lipoproteína. Esta elevación de los niveles de Lp(a) asociada a las estatinas depende tanto de la dosis como del tiempo de tratamiento, lo que lleva a concluir que cuanto más tiempo se toman estos fármacos, más altas podrían ser las concentraciones de esta lipoproteína. Una posible explicación para este fenómeno es que la terapia con estatinas aumenta la expresión del ARNm de LPA, lo que conduce a un aumento de la producción de apo(a). Esto podría contribuir al riesgo residual de ECV en pacientes tratados con estatinas. De probarse causalidad de la Lp(a), a la reducción indiscutible de riesgo asociada al uso prolongado de estatinas, podría sumarse, el descenso de la lipoproteína, con nuevas herramientas farmacológicas específicas. (43-45)

Si bien una dieta optimizada con una ingesta reducida en grasas y la actividad física regular no se asocian a reducción de los niveles de Lp(a), se observó que una dieta baja en carbohidratos y rica en ácidos grasos saturados se asocia a descenso de sus niveles entre un 10% y un 15%. (45)

La niacina es un fármaco cuyo mecanismo de acción sugerido incluye la regulación negativa de la actividad del promotor de LPA y una reducción en la síntesis de apoB-100 de la Lp(a). En un metaanálisis se informó que la niacina redujo los niveles de Lp(a) en un 23%. A pesar de estos hallazgos, en otros estudios se concluyó que éste fármaco no modifica el riesgo de ECV asociado con niveles elevados de Lp(a) y además indujo eventos adversos dermatológicos, gastrointestinales y musculoesqueléticos, con un aumento significativo en el

riesgo de miopatía y niveles de alanina transferasa (ALT) por lo que su empleo no es una alternativa válida. (24)

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) con estrógenos y tibolona, un esteroide sintético utilizado para el tratamiento de los síntomas posmenopáusicos reduciría los niveles de Lp(a) de forma heterogénea, oscilando entre el 19,9%-26% y el 44%-48% respectivamente. Dado que se evidenció que la TRH no reduce el riesgo de ECV en mujeres menopáusicas mayores, no se recomienda como opción preventiva. (24)

Los inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), como el Anacetrapib, Evacetrapib y Dalcetrapib, son agentes farmacológicos que aumentan los niveles plasmáticos de HDL. Su mecanismo de acción implica intervenir en el intercambio de ésteres de colesterol y trigliceridos entre las lipoproteínas HDL y LDL. Se demostró en un ensayo clínico aleatorizado de fase 3, que el Anacetrapib redujo la Lp(a) en un 43,1% en comparación con el placebo. También se ha demostrado que aumenta el HDL y disminuye el no-HDL. Sin embargo, estudios realizados con algunos de estos fármacos mostraron incremento de riesgo de enfermedad coronaria y otros efectos colaterales, sin reducción de eventos cardiovasculares. (24)

Resumiendo, ni la niacina, ni los CETP inhibidores ni la TRH, son alternativas terapéuticas para sujetos con Lp(a) elevada. Por otra parte, las estatinas y el ezetimibe, terapéuticas con probado beneficio clínico, han mostrado que aumentan o no modifican los niveles de Lp(a). (24)

La aféresis de LDL, terapéutica eficaz para reducir tanto LDL, Lp(a) y riesgo cardiovascular, es una alternativa invasiva y de alto costo, por lo que su indicación se reserva para casos muy seleccionados. (24)

Mipomersen es un oligonucleótido antisentido (ASO) de segunda generación que inhibe la síntesis de lipoproteínas que contienen apoB-10 y apoB-100. Es eficaz reduciendo los niveles plasmáticos de Lp(a), con una disminución media del 24,7%. Sin embargo, se han observado efectos adversos notables, como reacciones en el lugar de la inyección, síntomas similares a los de la gripe y esteatosis hepática, ocasionando una tasa de interrupción más alta. (24) Los anticuerpos monoclonales que inhiben la PCSK9, como el Evolocumab y el Alirocumab, reducen la concentración de Lp(a) con una mediana de 26.9%, posiblemente mediante la mejora del aclaramiento y la reducción de la producción de esta partícula. (43)

Además de los anticuerpos monoclonales inhibidores de PCSK9 disponibles, se están desarrollando otras terapias basadas en ácidos nucleicos que inhiben la expresión de PCSK9. El Inclisiran es el primer ARN interferente pequeño (ARNip) de su clase contra PCSK9 que ha sido aprobado tanto por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) como así también, por la Agencia Europea de Medicamentos

(EMA) para el tratamiento de la hipercolesterolemia. Se demostró que redujo la Lp(a) en una media de 28,5 dependiente de la dosis. Aún está pendiente demostrar si esta molécula se asocia a reducción de eventos clínicos, evidencia que estaría disponible al completar los estudios Victorion. (46) La PCSK9 normalmente se une al receptor de lipoproteínas de baja densidad (rLDL), lo acompaña al lisosoma para su destrucción y de este modo evita la recirculación del rLDL a la superficie celular de los hepatocitos. En consecuencia, el número de rLDL disminuye y el aclaramiento del colesterol unido a LDL (cLDL) se reduce. (47)

Es de destacar que la inhibición de PCSK9 reduce la Lp(a) en pacientes con HF homocigota, a pesar de la ausencia de rLDL, por lo tanto, se cree que la regulación de la Lp(a) por PCSK9 es independiente del rLDL. En este contexto toma relevancia la modulación del receptor de lipoproteínas de muy baja densidad (rVLDL) por PCSK9, ya que el aclaramiento de la Lp(a) por los hepatocitos parece depender de la expresión de rVLDL. De esta manera, la reducción de la expresión de PCSK9 o la actividad de unión al receptor podría mediar la reducción de Lp(a). El mecanismo molecular subyacente no está completamente dilucidado. Se postula que las diferentes vías que pueden estar involucradas son: la disminución de la síntesis de apo(a), la reducción de apo B o de su ensamblaje, y el incremento de la eliminación de la Lp(a) en el riñón, el hígado y los tejidos periféricos. (47)

Es importante destacar que un estudio reciente de aleatorización mendeliana sugiere que es necesario lograr una reducción significativa del 80% al 90% en los niveles de Lp(a) para observar una disminución posterior del 15% al 20% en la enfermedad coronaria. Esto contrasta con las reducciones en promedio del 20% al 35% logradas con los fármacos hipolipemiantes actualmente disponibles. La FDA no ha aprobado ninguna intervención farmacológica hasta la fecha, incluidas las mencionadas anteriormente, para reducir los niveles de Lp(a), excepto la aféresis de lipoproteínas. (24)

Actualmente, se están investigando otras opciones terapéuticas para la reducción selectiva de Lp(a). Se han desarrollado dos subtipos de moléculas que interfieren con el ARNm. Un representante de un subtipo, los oligonucleótidos antisentido (ASO), es el pelacarsen, y el otro subtipo, correspondiente a ARNip, es el olpasirán. (8, 45)

Los ASO dirigidos al ARN mensajero de LPA reducen específicamente los niveles plasmáticos de Lp(a), especialmente cuando se dirigen al hepatocito mediante la conjugación con Nacetilgalactosamina triantenaria (GalNAc 3), un ligando de alta afinidad por el receptor de asialoglicoproteína en la superficie de los hepatocitos, mejorando así la potencia y la seguridad del tratamiento. (44)

Los ARNip son moléculas de ARN dúplex que tienen entre 21 y 23 nucleótidos de longitud, que comprenden el hilo pasajero (sentido) y el hilo guía (antisentido). El ARN dúplex interactúa con el complejo silenciador inducido por ARN (RISC), lo que lleva al

desenrollamiento y posterior degradación de la cadena pasajera. El ARN guía está disponible para unirse al

ARNm objetivo y dirigir el RISC hacia él. (24)

En la actualidad, dos ensayos clínicos controlados y randomizados de gran escala “Lp(a) HORIZON” con Pelacarsen y “OCEAN(a)” con Olpasiran, evalúan el tratamiento con nuevas terapias utilizando ASO y ARN de interferencia pequeño (ARNip), respectivamente. (48-49) Lp(a) HORIZON es un estudio clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, que evalúa el impacto de la reducción de la Lp(a) con Pelacarsen en los eventos cardiovasculares mayores en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida. Se estima que los resultados estarán disponibles en 2025. El objetivo principal del estudio es demostrar la superioridad de Pelacarsen en comparación con placebo en la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores en la población del estudio con enfermedad cardiovascular establecida y $Lp(a) \geq 70 \text{ mg/dL}$. (50)

En estudios previos de Pelacarsen, se observó que no sólo reduce la Lp(a) hasta un 80%, sino que también reduce OxPL en apo (a) y apoB en un 70% y 88% respectivamente, siendo estos componentes proinflamatorios asociados con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Además, se observó una reducción modesta en los niveles de LDL. Es de destacar que Pelacarsen reduce efectivamente los niveles de Lp(a), independientemente de los diferentes alelos e isoformas de LPA. (24, 44, 50)

OCEAN(a) es un estudio clínico de fase 3, multicéntrico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo que evalúa el impacto de Olpasiran en eventos cardiovasculares mayores en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica y Lp(a) elevada. Sus resultados estarán disponibles en 2026. El objetivo principal de este estudio es comparar el efecto del tratamiento con Olpasiran, con placebo, sobre el riesgo de muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio o revascularización coronaria urgente en participantes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica y Lp(a) elevada. (49)

Olpasiran es un fármaco ARNip que se administra por vía subcutánea y se dirige al hígado por medio de su fracción N-acetilgalactosamina. Una vez dentro del hepatocito, inhibe directamente la traducción del ARNm de LPA, llevando a su degradación. Se demostró que el tratamiento con este tipo de fármacos reduce notablemente la concentración de Lp(a) de una manera dependiente de la dosis, hasta un 95% en comparación con placebo. (45, 51) Por último, se encuentran actualmente dos nuevos agentes ARNip en estudio: LY3819469 y SLN360, ambos conjugados con una molécula de GAINAc. En el estudio en curso de fase 1 APOLLO con SLN360 se demostró la reducción sérica de los niveles de Lp(a) de hasta un 98 % (Tabla 2). (24, 51)

Concluyendo, las nuevas opciones terapéuticas dirigidas a la síntesis de apo(a), parecen ser extremadamente eficaces para reducir los niveles de Lp(a). La eficacia en términos de

reducción de eventos clínicos, de todas las nuevas moléculas capaces de reducir fuertemente la concentración de Lp(a), es central y representa una prueba de concepto que permitirá definir si la Lp(a) es un factor causal o no de la ECV. De probarse la causalidad de la Lp(a) en la determinación del riesgo cardiovascular, se abriría un nuevo flanco hacia a dónde apuntar con éstas y otras nuevas herramientas farmacológicas. (24,44, 49-51)

3.9 Aspirina y Lipoproteína(a)

La Lp(a) elevada se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, y dada su alta prevalencia existe la necesidad para acceder a terapias preventivas. En ensayos con aspirina se demostró que podría ser beneficiosa en la prevención primaria para subgrupos específicos de individuos con un riesgo suficientemente alto y propensión a la trombosis mediada por plaquetas. Dadas las propiedades aterotrombóticas de la Lp(a), los individuos con niveles elevados constituirían un subgrupo de pacientes cuyo riesgo/beneficio favorecería el uso de la aspirina para la prevención primaria. (52)

En un estudio de cohorte prospectivo utilizando datos de MESA (*Multi- Ethnic Study of Atherosclerosis*), en individuos libres de ECV basal conocida, se evaluó la relación entre el uso de aspirina y los episodios de ECV en personas con Lp(a) elevada. El uso de aspirina no se asoció significativamente con un menor riesgo de eventos de enfermedad coronaria en aquellos con $Lp(a) \leq 50 \text{ mg/dL}$. Sin embargo, se asoció con un riesgo significativamente menor de eventos de enfermedad coronaria entre aquellos con $Lp(a) > 50 \text{ mg/dL}$. Los individuos con $Lp(a) > 50 \text{ mg/dL}$ sin uso de aspirina tuvieron una tasa de eventos más alta que sus pares con uso de aspirina. La tasa de eventos fue similar a ambos grupos con lipoproteína(a) $\leq 50 \text{ mg/dL}$ (Fig. 7). (52)

A pesar de la evidencia mencionada, se necesitan más estudios, especialmente de aleatorización para comprobar si el uso de aspirina es conveniente en pacientes con niveles elevados de Lp(a), dado el incremento de sagrado que se asocia a este fármaco. (52)

3.10 Paradoja de la Lipoproteína(a)

Niveles muy bajos de Lp(a) podrían estar asociados a desarrollo de Diabetes Mellitus, siendo esta una paradoja en los intentos por reducir de forma significativa los niveles de Lp(a). (7, 53-61)

En la última década se realizaron múltiples estudios donde se evidenció que niveles muy bajos de Lp(a) podrían estar asociados con un mayor riesgo de Diabetes Mellitus 2. En un metaanálisis de siete estudios prospectivos y un estudio de casos y controles, se observó un riesgo del 38% para desarrollar Diabetes Mellitus en pacientes con niveles de Lp(a) en un umbral <3 a 5mg/dl. También, en un estudio transversal chino, demostró que los niveles bajos de Lp(a) se asociaban con un mayor riesgo de prediabetes, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia. Por otro lado, los estudios de aleatorización mendeliana demostraron resultados mixtos, dependiendo del instrumento genético utilizado. (53-61)

Los mecanismos por lo que se produce esta asociación se desconocen y no se explican por factores de riesgo preestablecidos, resultando en un problema potencial si las terapias que reducen de manera drástica los niveles de Lp(a) aumentaran por consecuencia el riesgo de diabetes incidente. Aunque no se sabe con certeza si este riesgo es causal o si puede verse incrementado por una reducción agresiva de la Lp(a), debería considerarse para futuros análisis de riesgo-beneficio con nuevas terapias en investigación. (7, 53-61)

4. Discusión

Tradicionalmente, las estrategias para la prevención cardiovascular se centran en controlar y reducir los factores de riesgo habituales como la obesidad, el sedentarismo, la hipertensión arterial o el tabaquismo. Sin embargo, existe evidencia que pacientes sin ninguno de estos factores de riesgo convencionales, presentan igualmente ECV, por lo que entran en consideración otros factores de riesgo relacionados con la genética, entre ellos la Lp(a), que particularmente toma cada vez más protagonismo en el ámbito de la prevención. (4, 5)

Está demostrado que los niveles elevados de Lp(a) representan un factor de riesgo independiente de ECV. Al tener una porción similar al plasminógeno, la Lp(a) compite con éste en la unión a las células y moléculas, e inhibe la fibrinólisis promoviendo así la formación de trombos. Asimismo, se observó que los individuos con concentraciones séricas elevadas de Lp(a) tienen un mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares repetidos a pesar de estar en tratamiento con hipolipemiantes tradicionales, por lo cual esta partícula cuando está elevada se comportaría como un marcador de riesgo residual. (5-6, 10, 13)

La asociación causal entre altas concentraciones de Lp(a) y un mayor riesgo de ECV se sostiene a través de estudios de aleatorización mendeliana, siendo los portadores de isoformas pequeñas de apo(a) y niveles más altos de la lipoproteína, los que presentan un riesgo marcadamente mayor de ECV en comparación con aquellos con isoformas grandes.

(7, 24)

La adición de Lp(a) a las puntuaciones de riesgo, como las puntuaciones de riesgo de Framingham, mejora la reclasificación de pacientes originalmente clasificados como de riesgo cardiovascular intermedio, recategorizándolos como de riesgo alto. El hecho de no tener en cuenta el nivel de Lp(a) de una persona puede llevar a una subestimación sustancial de su riesgo absoluto de sufrir un evento cardiovascular importante (Fig. 8). Por esto, es preciso verificar si reducir los niveles de Lp(a) a través de diferentes agentes farmacológicos se traduce en una reducción importante del riesgo cardiovascular, o sea, certificar su causalidad. (7, 8, 13)

Las terapias utilizadas hasta el momento, como la optimización de la dieta, TRH e inhibidores de CETP si bien tuvieron resultados favorables en la disminución de los niveles séricos de Lp(a) alcanzando una reducción de hasta un 10% a 35%, presentaron múltiples efectos adversos y no evidenciaron disminución significativa de ECV. (24, 44-45)

Los inhibidores de PCSK9 y la aféresis de LDL si bien provocaron una reducción de las concentraciones de Lp(a) alrededor del 25% y 60% respectivamente, también disminuyeron el LDL de manera drástica, por lo cual no resulta claro discriminar el impacto clínico concreto del descenso de Lp(a). Además, ambas terapéuticas son sumamente costosas, con el

agregado en el caso de la aféresis de LDL, de resultar invasiva. (24, 43, 47) Sólo la aféresis de LDL logró reducir las concentraciones hasta un 60% y evidenció disminución de ECV. En cuanto a los fármacos hipolipemiantes tradicionales (estatinas, ezetimibe) se observó, por el contrario, un aumento en las concentraciones de Lp(a). (24, 4446)

Un estudio reciente de aleatorización mendeliana sugiere que es necesario alcanzar una reducción significativa del 80% al 90% en los niveles de Lp(a) para observar una disminución posterior del 15% al 20% de ECV, por lo que las terapias anteriormente mencionadas serían alternativas válidas. (7, 24)

Actualmente, se hayan en estudio nuevos fármacos que reducirían las concentraciones de Lp(a) entre un 80 a 95%. Estos agentes utilizan el silenciamiento genético como su principal mecanismo de acción. De demostrarse la causalidad de la Lp(a) estas moléculas ofrecerían a los pacientes con concentraciones séricas elevadas de Lp(a) la posibilidad de una mayor protección contra la aparición de eventos cardiovasculares importantes. La evidencia recopilada hasta ahora respalda un perfil de seguridad y tolerabilidad satisfactorio, junto con una eficacia duradera. (24, 45, 50-51)

Los ensayos clínicos que se encuentran en curso, “Lp(a) HORIZON” con Pelacarsen, representante de los ASO, y “OCEAN(a)” con Olpasiran, correspondiente a ARNip, contribuirán a verificar si una reducción marcada de esta lipoproteína se asocia a menor tasa de eventos clínicos cardiovasculares. Ambos, descienden los niveles de Lp(a) en forma drástica. El traslado de esta reducción al beneficio clínico es un interrogante hasta el momento. Finalmente, su eficacia y seguridad a largo plazo continúan siendo ~~son~~ un último punto para definir. (24, 45, 48-51)

Los esfuerzos en cuanto al estudio de la Lp(a) están concentrados en su reducción y en consecuencia disminuir el riesgo de ECV, pero hay que tener en cuenta que múltiples estudios evidenciaron que niveles por debajo de 5mg/dL predisponen al desarrollo de Diabetes Mellitus, por lo tanto, aunque no se sabe con certeza si este riesgo es causal o si puede verse incrementado por una reducción agresiva de la Lp(a), debe considerarse para futuros análisis de riesgo-beneficio con nuevas terapias en investigación. (7, 53-61)

En cuanto a la prevención primaria en pacientes con Lp(a), un interrogante a responder es si la utilización de aspirina en pacientes con niveles de Lp(a) >50mg/dL sería eficaz para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares. Actualmente se encuentran estudios cuyo riesgo/beneficio favorecería el uso de la aspirina para la prevención primaria, pero son necesarios más estudios de aleatorización para comprobar si el uso de aspirina es conveniente en pacientes con niveles elevados de Lp(a). (52)

5. Conclusión

La Lp(a) es un importante marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular y puede sumar información para la toma de decisiones terapéuticas, tanto en prevención primaria como secundaria. Se debe considerar su medición por lo menos una vez en la vida, sobre todo en pacientes con historia familiar de ECV prematura, eventos cardiovasculares recurrentes a pesar de las estatinas, HF o estenosis aortica calcificada prematura. Además de maximizar la atención preventiva en estos pacientes, a través del control de los factores de riesgo tradicionales, se debe considerar la medición y de demostrarse causalidad de la Lp(a), la reducción de sus niveles.

Si bien se evaluaron distintas herramientas farmacológicas y no farmacológicas, la reducción de Lp(a) fue modesta y sin traducción a beneficio clínico. Con excepción de los inhibidores de PCSK9 y la aféresis de LDL, que también reducen fuertemente el LDL, el resto de las alternativas terapéuticas no son apropiadas.

Actualmente se encuentra en curso la investigación de nuevos agentes que utilizarían el silenciamiento genético como su principal mecanismo de acción. De probarse la causalidad de la Lp(a), los resultados son prometedores ya que éstos descienden de manera drástica los niveles de Lp(a).

Nos encontramos por lo tanto a la espera de los resultados de los estudios en curso con los nuevos fármacos, para aquellos pacientes con alto riesgo de ECV y concentraciones de Lp(a) elevadas. Sin lugar a dudas, esto podría representar una bisagra en el futuro de la prevención cardiovascular.

6. Bibliografía

1. Organización mundial de la salud [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) Acceso 14/03/2024
2. Murray C J L, Aravkin A Y, Zheng P, Abbafati C, Abbas K M, Abbasi-Kangevari M et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396: 1135–59
3. Collins D R J, Tompson A C, Onakpoya I J, Roberts N, Ward A M, Heneghan C J. Global cardiovascular risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease in adults: systematic review of systematic reviews. *BMJ Open* 2017; 7(3): e013650. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013650
4. Giunta G, Lavalle Cobo A, Brandani L, Lobo M, Forte E, Masson G, y cols. Consenso de Prevención Cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2023;91 (Suplemento 3): 1-190. DOI: <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.s3>
5. Waring A A, Morris P B. Targeting Lipoprotein(a) to reduce residual risk in high risk atherosclerotic cardiovascular disease patients. *Rev Fed Arg Cardiol.* 2023; 52(2): 59-64.
6. Badimon L, Vilahur G, Padro T, Mendeta G. ¿Qué es el riesgo cardiovascular residual? Etiología, lípidos e inflamación. *Rev. Esp. Cardiol.* 2023; 23: 5-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/S11313587\(23\)00008-0](https://doi.org/10.1016/S11313587(23)00008-0)
7. Kronenberg F, Mora S, Stroes E S G, Ference B A, Arsenault B J, Berglund L et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J.* 2022; 43(39):3925-3946. DOI: 10.1093/euroheartj/ehac361.
8. Mach F, Baigent C, Catapano A L, Koskinas K C, Casula M, Badimon L y col. Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular. *Rev. Esp. Cardiol.* 2020; 73(5):403.e1-403.e70.
9. Machado, F, Reyes X. ¿Qué debe saber el cardiólogo clínico sobre la lipoproteína (a)?. *Rev. Urug. Cardiol.* 2019;34(3):333-340. DOI: 10.29277/cardio.34.3.22
10. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol.* 207; 69(6):692-711. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.042.
11. Reyes-Soffer G, Ginsberg H N, Ramakrishnan R. The metabolism of lipoprotein (a): an everevolving story. *J Lipid Res.* 2017; 58(9):1756-1764. DOI: 10.1194/jlr.R077693.
12. Strandkjaer N, Kongsgaard Hansen M, Taageby Nielsen S, Frikke-Schmidt R, Tybjaerg-Hansen A, Bordestgaard B G et al. Lipoprotein(a) Levels at Birth and in Early Childhood: The COMPARE Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022; 107(2):324-335. DOI: 10.1210/clinem/dgab734.
13. Gencer B, Kronenberg F, Stroes E S, Mach F. Lipoprotein(a): the revenant. *Eur Heart J.* 2017; 38(20):1553-1560. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx033.

14. Schmift K, Noureen A, Kronenberg F, Utermann G. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *J Lipid Res.* 2016; 57(8):1339-59. DOI: 10.1194/jlr.R067314.
15. Corral J, Nogueira J, Shcreier L, Berg G, Masson W, Aguilar Salinas C y col. Documento de posición de la Sociedad Argentina de Lípidos (SAL) sobre la lipoproteína “a” o Lp(a). *Rev. Arg. de Lípidos.* 2021; 5(3):29-33.
16. Kraft H G, Menzel H J, Hoppichler F, Vogel W, Utermann G. Changes of genetic apolipoprotein phenotypes caused by liver transplantation. Implications for apolipoprotein synthesis. *J Clin Invest.* 1989; 83(1):137-42. DOI: 10.1172/JCI113849.
17. Alba Zayas L E, Pereira Roca G, Aguilar Betancourt A. Lipoproteína (a): estructura, metabolismo, genética y mecanismos patogénicos. *Rev. Cubana Invest Bioméd.* 2003;22(1)864-300.
18. Nordestgaard B G, Chapman M J, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts G F et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* 2010;31(23):2844-53. DOI: 10.1093/euroheartj/ehq386.
19. Herrera E, Alvarez J J, Lasunción M A. Metabolismo y fisiopatología de la lipoproteína(a). *Nutrición Clínica.* 1993; 13:7-26
20. Reyes-Soffer G, Ginsberg H N, Berglund L, Duell P B, Heffron S P, Kamstrup P R et al. Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022; 42(1):e48-e60. DOI: 10.1161/ATV.0000000000000147.
21. Reyes-Soffer G, Ginsberg H N, Ramakrishnan R. The metabolism of lipoprotein (a): an everevolving story. *J Lipid Res.* 2017; 58(9):1756-1764. DOI: 10.1194/jlr.R077693.
22. Enriquez L, Matas P. Lipoproteína (a): fisiopatología y consideración clínicas y terapéuticas. *Med Clin (Barc).* 2001; 116(19):746-749. DOI: 10.1016/S0025-7753(01)71972-0
23. Van der Valk F M, Bekkering S, Kroon J, Yeang C, Van den Bossche J, Van Buul J D et al. Oxidized Phospholipids on Lipoprotein(a) Elicit Arterial Wall Inflammation and an Inflammatory Monocyte Response in Humans. *Circulation.* 2016; 134(8):611-24. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.020838.
24. Kosmas C E, Bousvarou M D, Papakonstantinou E J, Tsamoulis D, Koulopoulos A, Echavarria Uceta R. Novel Pharmacological Therapies for the Management of Hyperlipoproteinemia(a). *Int J Mol Sci.* 2023; 24(17):13622. DOI: 10.3390/ijms241713622.
25. Badimón L, Vilahur G, Padró T. Lipoproteínas, plaquetas y aterotrombosis. *Rev Esp Cardiol.* 2009; 62(10):1161-1178. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(09\)72385-1](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(09)72385-1)
26. Masson W, Lobo M, Barbagelata L, Bagnati R, Oberti P, Falconi M et al. High Lipoprotein(a) Levels and Risk of Aortic Valve Stenosis Related Clinical Events: A Systematic Review. *Rev Argent Cardiol* 2022; 90:215-221. DOI: <http://dx.doi.org/10.7775/rac.v90.i3.20516>
27. Natorska J, Kopytek M, Undas A. Aortic valvular stenosis: Novel therapeutic strategies. *Eur J Clin Invest.* 2021; 51(7):e13527. DOI: 10.1111/eci.13527.

28. 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.* 2017; 2(4):358-371. DOI: 10.1016/j.jacbts.2017.03.015.
29. Enas E A, Varkey B, Dharmarajan T S, Pare G, Bahl B K. Lipoprotein(a): An independent, genetic, and causal factor for cardiovascular disease and acute myocardial infarction. *Indian Heart J.* 2019; 71(2):99-112. DOI: 10.1016/j.ihj.2019.03.004.
30. Jubran A, Zetser A, Zafrir B. Lipoprotein(a) screening in young and middle-aged patients presenting with acute coronary syndrome. *Cardiol J.* 2019; 26(5):511-518. DOI: 10.5603/CJ.a2018.0106.
31. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004; 364(9438):937-52. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
32. Tomoi Y, Takahara M, Soga Y, Kodama K, Imada K, Hiramori S, et al. Impact of High Lipoprotein(a) Levels on Clinical Outcomes Following Peripheral Endovascular Therapy. *JACC Cardiovasc Interv* 2022; 15:1466-1476. DOI: 10.1016/j.jcin.2022.05.050.
33. Klarin D, Lynch J, Aragam K, Chaffin M, Assimes T L, Huang J, et al. Genome-wide association study of peripheral artery disease in the Million Veteran Program. *Nat Med* 2019; 25:1274-1279. DOI: 10.1038/s41591-019-0492-5.
34. Arora P, Kalra R, Callas P W, Alexander K S, Zakai N A, Wadley V, et al. Lipoprotein(a) and Risk of Ischemic Stroke in the REGARDS Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019; 39(4):810-818. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311857.
35. Langsted A, Nordestgaard B G, Kamstrup P R. Elevated Lipoprotein(a) and Risk of Ischemic Stroke. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74(1):54-66. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.524.
36. Huang Y, Zhang R, Han L, Wu T, Deng X, Xu T, et al. . Lipoprotein(a) and stroke: a two-sample Mendelian randomization study. *Front Aging Neurosci.* 2023; 15:1178079. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1178079
37. Rosenson R S, Colantonio L D. Lipoprotein(a) and the Risk for Recurrent Ischemic Stroke Events. *JACC Adv.* 2023; 7:100559.
38. Virani S S, Brautbar A, Davis B C, Nambi V, Hoogeveen R C, Sharrett A R et al. Associations between lipoprotein(a) levels and cardiovascular outcomes in black and white subjects: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation.* 2012; 125(2):241-9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.045120.
39. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein(a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res* 2016; 57(11):1953-1975. DOI: 10.1194/jlr.R071233.

40. Berman A N, Biery D W, Besser S A, Singh A, Shiyovich A, Weber B N, et al. Lipoprotein(a) and Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With or Without Baseline Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2024; 83(9):873-886
41. Wilson D P, Jacobson T A, Jones P H, Koschinsky M L, McNeal C J, Nordestgaard B G, 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(3):374-392. DOI: 10.1016/j.jacl.2019.04.010.
42. Vella Ramírez J C, Rodríguez García E, Romero Román C, Candás Estébanez B, Castro Castro M
J, Arrobas Velilla T y col. Recomendaciones para la estandarización de la medida de lípidos y lipoproteínas. Recomendación (2018). *Revista del Laboratorio Clínico.* 2019; 12(3):e57-e66. DOI: 10.1016/j.labcli.2018.08.002
43. O'Donoghue M L, Fazio S, Giugliano R P, Stroes E S G, Kanevsky E, Huoni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation.* 2019; 139(12):1483-1492. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184.
44. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopcuk E, Gouni-Berthold I, Tardif J C, Baum S J, SteinhagenThiessen E et al. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2020; 382(3):244-255. DOI: 10.1056/NEJMoa1905239.
45. Naglic D T, Manojlovic M, Pejakovic S, Stepanovic K, Simeunovic J P. Lipoprotein(a): Role in atherosclerosis and new treatment options. *Biomol Biomed.* 2023; 23(4):575-583. DOI: 10.17305/bb.2023.8992.
46. Katsiki N, Vrablik M, Banach M, Gouni-Berthold I. Inclisiran, Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Lipoprotein (a). *Pharmaceuticals (Basel).* 2023; 16(4):577. DOI: 10.3390/ph16040577.
47. Botet J P, Badimón L. PCSK9: estructura y función. PCSK9 y receptor de lipoproteínas de baja densidad. Mutaciones y cambios derivados de estas. *Clin Investig Arterioscler* 2016; 28(S2):3-8. DOI: 10.1016/S0214-9168(16)30164-4
48. Assessing the Impact of Lipoprotein (a) Lowering With Pelacarsen (TQJ230) on Major Cardiovascular Events in Patients With CVD (Lp(a)HORIZON) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04023552
49. Olpasiran Trials of Cardiovascular Events and Lipoprotein(a) Reduction (OCEAN(a)) - Outcomes Trial. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05581303
50. Yeang C, Karwatowska-Prokopcuk E, Su F, Dinh B, Xia S, Witztum J L, et al. Effect of Pelacarsen on Lipoprotein(a) Cholesterol and Corrected Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *J Am Coll Cardiol.* 2022; 79(11):1035-1046. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.032.
51. O'Donoghue M, Rosenson R S, Gencer B, Loperz J A G, Lepor N E, Baum S J et al. Small Interfering RNA to Reduce Lipoprotein(a) in Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2022; 387(20):1855-1864. DOI: 10.1056/NEJMoa2211023.

52. Bhatia H S, Trainor P, Carlisle S, Tsai M Y, Criqui M H, DeFilippis A, et al. . Aspirin and Cardiovascular Risk in Individuals With Elevated Lipoprotein(a): The Multi- Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc.* 2024; 13(3):e033562. DOI: 10.1161/JAHA.123.033562.
53. Gudbjartsson DF, Thorgeirsson G, Sulem P, Helgadottir A, Gylfason A, Saemundsdottir J, et al.. Lipoprotein(a) concentration and risks of cardiovascular disease and diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74:2982–2994. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.019.
54. Mora S, Kamstrup PR, Rifai N, Nordestgaard BG, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein(a) and risk of type 2 diabetes. *Clin Chem* 2010; 56:1252–1260. DOI: 10.1373/clinchem.2010.146779.
55. Tolbus A, Mortensen MB, Nielsen SF, Kamstrup PR, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Kringle IV type 2. Not low lipoprotein(a), as a cause of diabetes: a novel genetic approach using SNPs associated selectively with lipoprotein(a) concentrations or with kringle IV type;2, repeats. *Clin Chem* 2017; 63:1866–1876. DOI: 10.1373/clinchem.2017.277103.
56. Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a) concentrations, isoform size, and risk of type 2 diabetes: a Mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1:220–227. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70064-0
57. Langsted A, Nordestgaard BG, Kamstrup PR. Low lipoprotein(a) levels and risk of disease in a large, contemporary, general population study. *Eur Heart J* 2021; 42:1147–1156. DOI: 10.1093/euroheartj/ehaa1085.
58. Ye Z, Haycock PC, Gurdasani D, Pomilla C, Boekholdt SM, Tsimikas S et al. The association between circulating lipoprotein(a) and type 2 diabetes: is it causal? *Diabetes* 2014; 63:332–342. DOI: 10.2337/db14-0521
59. Kaya A, Onat A, Yuksel H, Can G, Yuksel M, Ademoglu E. Lipoprotein(a)-activated immunity, insulin resistance and new-onset diabetes. *Postgrad Med* 2017; 129:611–618. DOI: 10.1080/00325481.2017.1342508.
60. Paige E, Masconi KL, Tsimikas S, Kronenberg F, Santer P, Weger S et al. Lipoprotein(a) and incident type-2 diabetes: results from the prospective bruneck study and a meta-analysis of published literature. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16:38. DOI: 10.1186/s12933-017-0520-z.
61. Ding L, Song A, Dai M, Xu M, Sun W, Xu B, et al. Serum lipoprotein (a) concentrations are inversely associated with T2D, prediabetes, and insulin resistance in a middle-aged and elderly Chinese population. *J Lipid Res* 2015; 56:920–926. DOI: 10.1194/jlr.P049015.

7. Figuras y tablas

Unidades de Colesterol	Unidades de altura	Unidades de peso
<input checked="" type="radio"/> mmol/L <input type="radio"/> mg/dL	<input checked="" type="radio"/> cm <input type="radio"/> in	<input checked="" type="radio"/> kg <input type="radio"/> lbs
Sexo	Altura (cm)	
Masculino	Female	
Edad	Peso (kg)	
Colesterol	Su índice de masa corporal se calcula como:	
Colesterol total (mmol/L) (rango 3.5-8.0)	IMC	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Colesterol LDL (mmol/L) (rango 2.05-5.0)	¿Usted tiene diabetes?	
<input type="text"/>	<input checked="" type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si
Colesterol HDL (mmol/L) (rango 0.6-2.8)	¿Usted fuma actualmente?	
<input type="text"/>	<input checked="" type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si
Presión arterial sistólica (mmHg) (rango 90-200)	¿Ha fumado alguna vez?	
<input type="text"/>	<input checked="" type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si
¿Está tomando algún medicamento para la presión arterial?	¿Tiene antecedentes familiares de IAM o ACV?	
<input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> Si	<input checked="" type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si
Calcular riesgo		

Figura N°1 Calculadora de riesgo cardiovascular que incluye Lp(a). Permite estimar en pacientes con niveles de Lp(a) elevados, cuantos mg/dl de LDL y mmHg de presión arterial sería necesario reducir para alcanzar un riesgo similar al que tendría ese mismo individuo con un valor normal de Lp(a). (Tomado de www.lpaclinicalguidance.com)

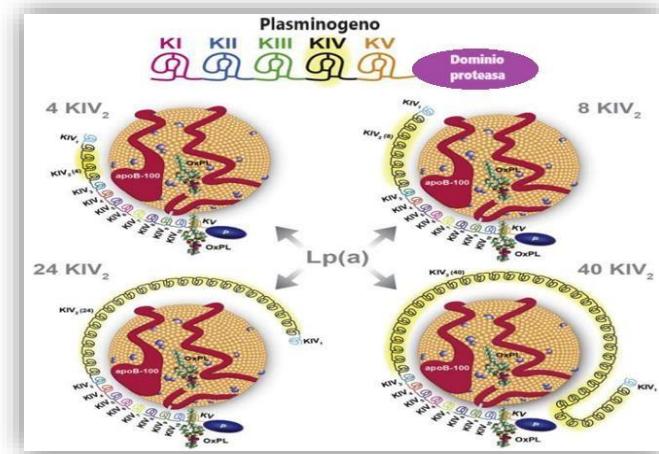


Figura N°2 Composición de Lp(a). Compuesta por apoB-100 unida covalentemente a apo(a). El plasminógeno tiene 1 copia de KI a KV y un dominio proteasa activo. Apo(a) contiene 10 subtipos de repeticiones KIV, compuestas por 1 copia de cada una de las repeticiones de KIV1, varias copias de KIV2 y 1 copia de KIV3-10, KV y un dominio proteasa inactivo. En estos ejemplos, las isoformas de apo(a) de 4, 8, 24 y 40 KIV2 dan lugar a diferentes tamaños de Lp(a). (Tomado de Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. J Am Coll Cardiol. 2017; 69(6):692-711)

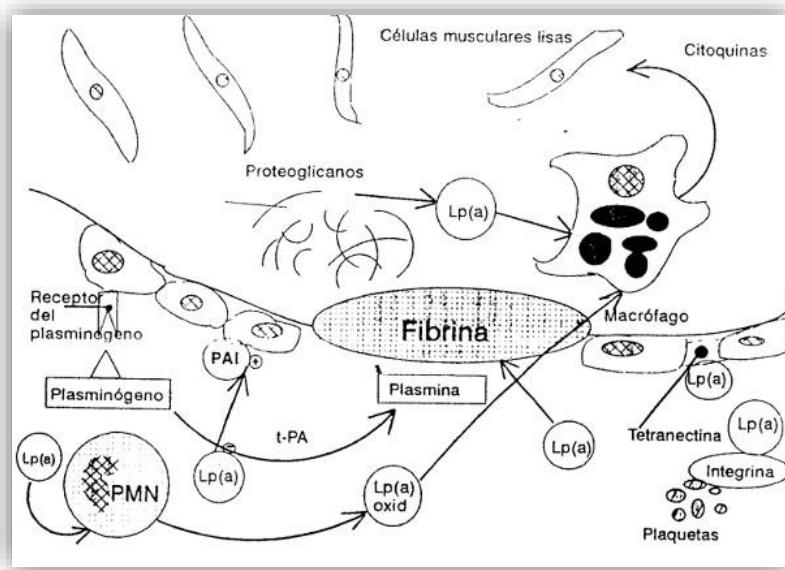


Figura N°3 Fisiopatología de la Lp(a). (Tomado de Herrera E, Alvarez J J, Lasunción M A. Metabolismo y fisiopatología de la lipoproteína(a). Nutrición Clínica. 1993; 13:7-26)

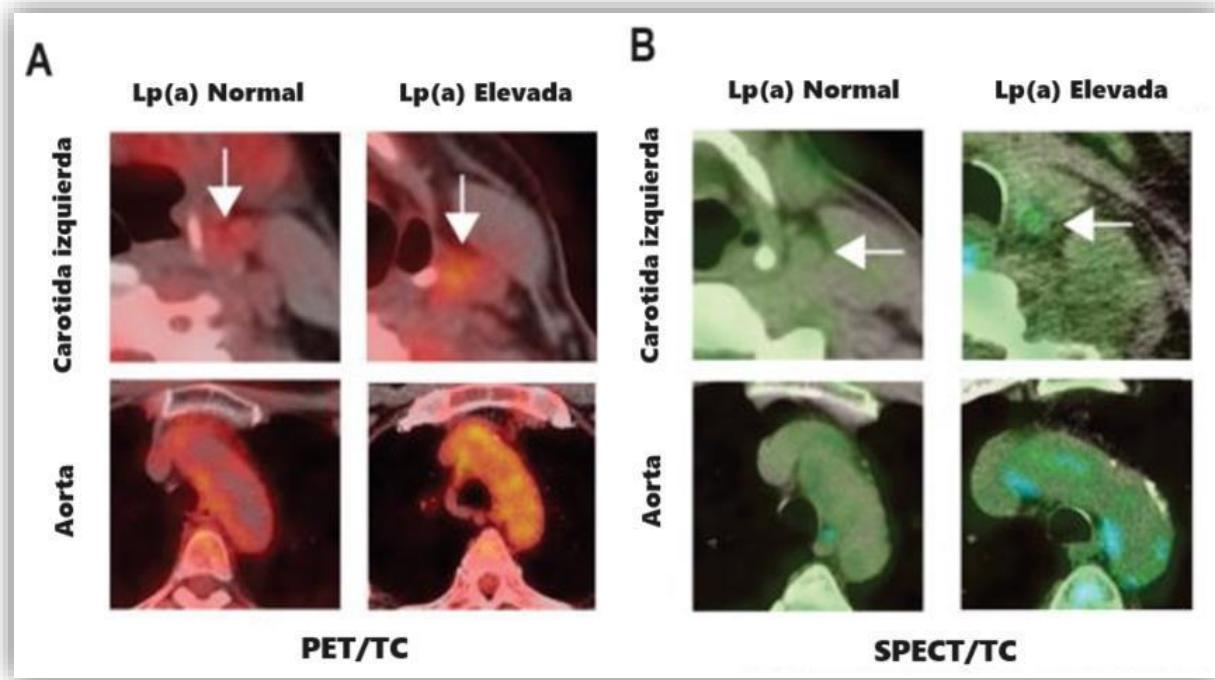


Figura N°4 Aumento de la inflamación de la pared arterial en sujetos con Lp(a) elevada. (A) Imágenes de PET/TC que demuestran un aumento de captación en la carótida izquierda (arriba, indicada con una flecha blanca) y en la aorta (abajo) en un sujeto con Lp(a) normal y un sujeto con Lp(a) elevada. (B) imágenes de SPECT/TC que demuestren un aumento de captacion en sujetos con Lp(a) elevada en comparacion con Lp(a) normal (Tomado de Van der Valk F M, Bekkering S, Kroon J, Yeang C, Van den Bossche J, Van Buul J D et al. *Oxidized Phospholipids on Lipoprotein(a) Elicit Arterial Wall Inflammation and an Inflammatory Monocyte Response in Humans*. Circulation. 2016; 134(8):611-24)

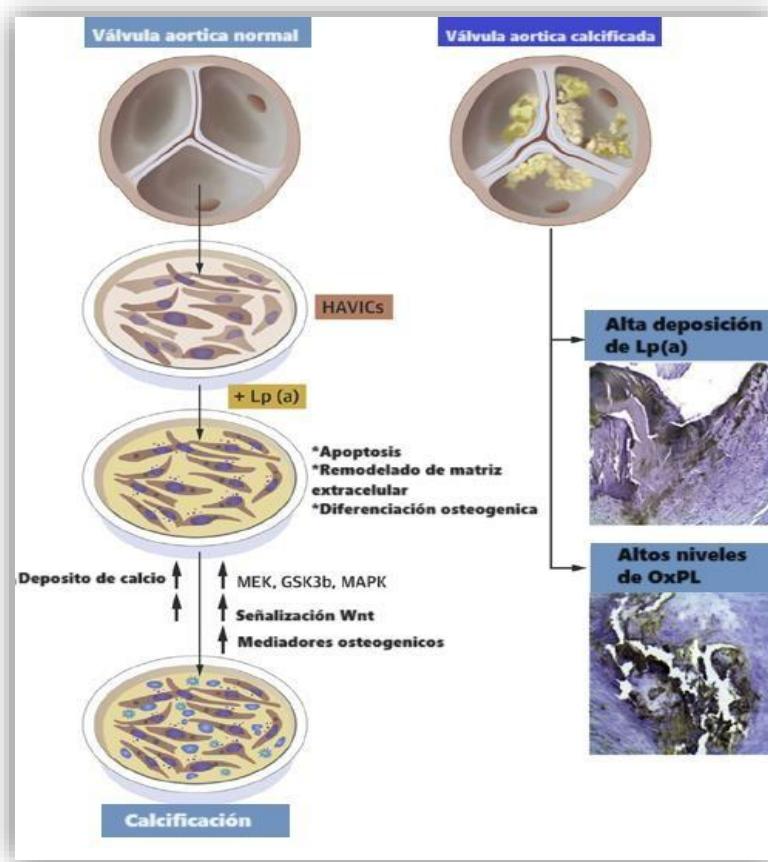


Figura N°5 Valvula aortica calcificada por niveles elevados de Lp (a). (Tomado de Yu B, Hafiane A, Thanassoulis G, Ott L, Filwood N, Cerruti M et al. *Lipoprotein(a) Induces Human Aortic Valve Interstitial Cell Calcification*. JACC Basic Transl Sci. 2017; 2(4):358-371)

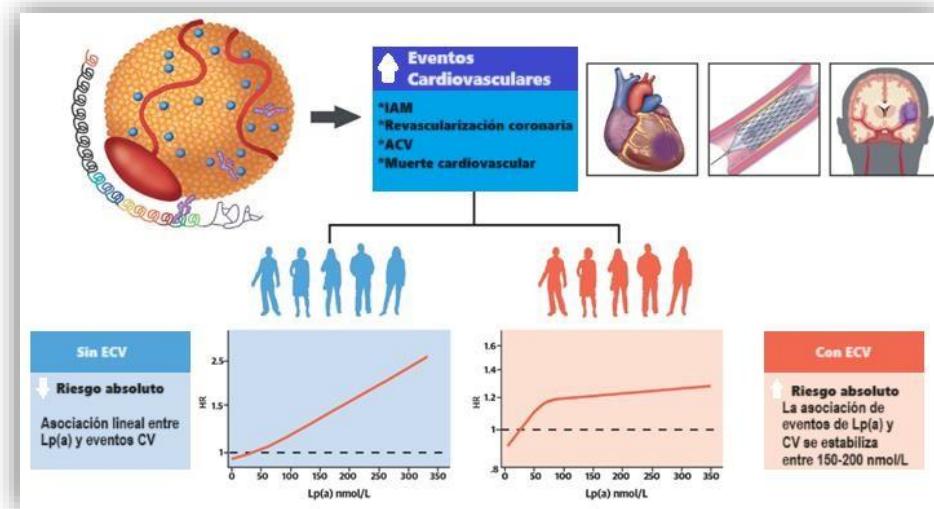


Figura N°6 Asociación entre Lp(a) y riesgo de ECV. En prevención primaria se observa una asociación lineal entre las concentraciones de Lp(a) y el riesgo de ECV mientras que en prevención secundaria se observó una meseta cuando los niveles se encontraban entre 150 y 200 nmol/l. (Tomado de Berman A N, Biery D W, Besser S A, Singh A, Shiyovich A, Weber B N, et al. *Lipoprotein(a) and Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With or Without Baseline Atherosclerotic Cardiovascular Disease*. J Am Coll Cardiol. 2024; 83(9):873-886)

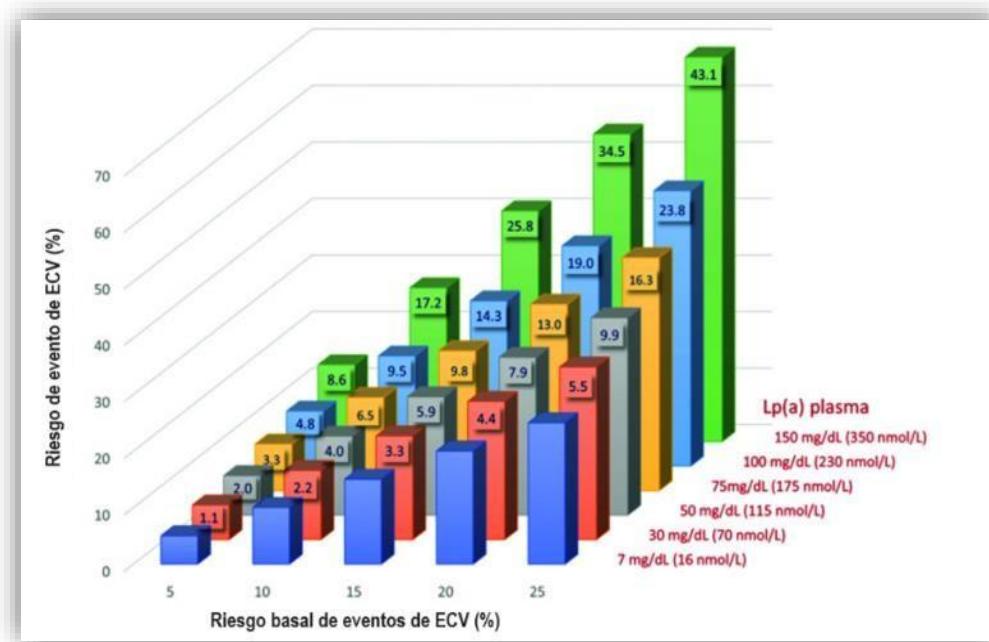
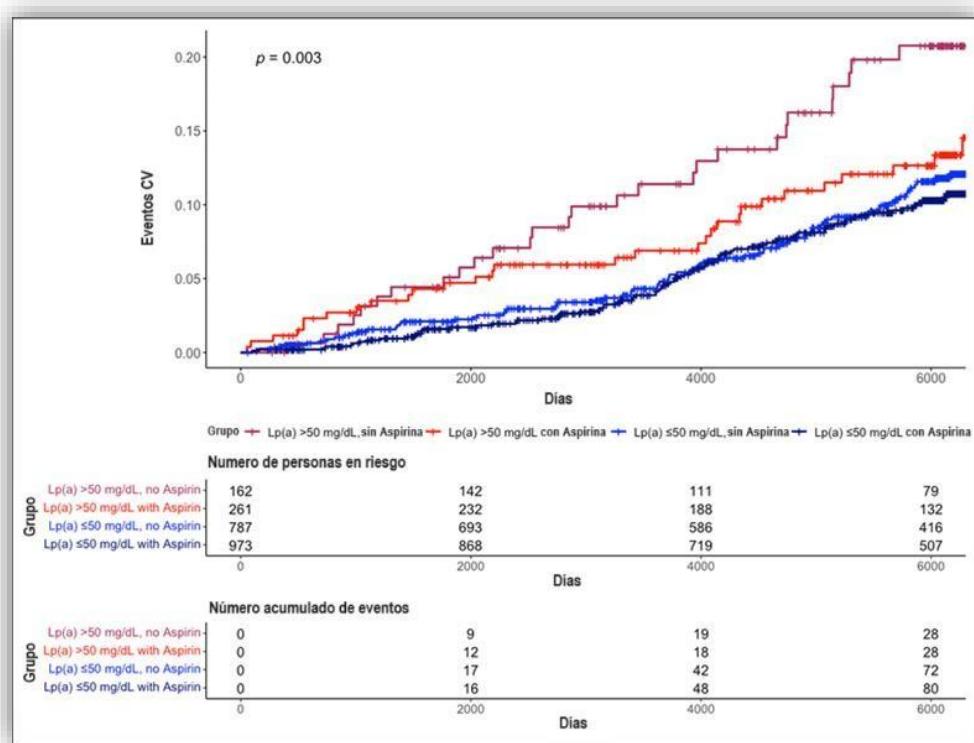


Figura N°8 Efecto del aumento de los niveles de Lp(a) y riesgo absoluto basal estimado de eventos cardiovasculares mayores. (Tomado de Kronenberg F, Mora S, Stroes E S G, Ference B A, Arsenault B J, Berglund L et al. *Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement*. Eur Heart J. 2022; 43(39):3925-3946)

Tabla N°1 Sistemas de puntaje de Riesgo

Nombre	Pooled Cohort Equation (PCE)	Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)	Hearts (OMS)
Población objetivo	Blancos no hispanos, afro-americanos:minorías residentes en Estados Unidos	Europeos	Americanos
¿Incluye datos argentinos?	No	No	Sí
Mide	Muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular a 10 años	Muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular a 10 años	Muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular a 10 años
Variables utilizadas	Edad (20-79 años), colesterol total, HDL, presión arterial sistólica, sexo, etnia, tabaquismo, diabetes mellitus, tratamiento antihipertensivo	Presión arterial sistólica, colesterol no-HDL, sexo, tabaquismo y edad.	Colesterol total, edad, presión arterial sistólica, sexo, tabaquismo y diabetes mellitus
Resultados posibles			
Particularidades	Tiene calculadora de riesgo a 30 años para pacientes de 20 a 39 años y para aquellos entre 40 y 50 años con riesgo menor a 7,5% a 10 años	Divide a los países en 4 niveles de riesgo. Cuenta con una tabla para personas de 40 a 70 años y otra para personas entre 70 y 89 años	Divide América en 6 territorios (Andina, Caribe, Central, Norte, Sur y Tropical). Aplicable entre 40 y 74 años. Permite cálculo de riesgo en prevención primaria y secundaria

Tomado del Giunta G, Lavalle Cobo A, Brandani L, Lobo M, Forte E, Masson G, y cols. Consenso de Prevención Cardiovascular. Rev Argent Cardiol 2023;91 (Suplemento 3): 1-190.

Tabla N°2 Agentes que modifican los niveles de Lp(a)

Agente	Efecto niveles Lp(a)	% Efecto
Dieta		10% - 15%
Estatinas		20% - 30%
Niacina		23%
TRH (Estrógenos/ Tibolona)		19.9% - 26% / 44% - 48%
CETP		43.1%
Aféresis LDL		63%
Mipomersenes		24.7%
Inhibidores PCSK9		29.9%
Inclisiran		28.5%
Pelacarsen		70% – 88%
Olpasiran		95%
SLN360		98%

Elaboración propia con base en Kosmas C E, Bousvarou M D, Papakonstantinou E J, Tsamoulis D, Koulopoulos A, Echavarria Uceta R. *Novel Pharmacological Therapies for the Management of Hyperlipoproteinemia(a)*. Int J Mol Sci. 2023; 24(17):13622.