

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



Enfermedad cardiovascular y Lipoproteína (a).

AUTOR: Pacheco Vinaroz, Mireia

TUTOR: Arrarte Esteban, Vicente Ignacio

Departamento de Medicina Clínica

Curso académico 2023-2024

Convocatoria del 22 de mayo de 2024

ÍNDICE

1. RESUMEN Y ABSTRACT	3
2. INTRODUCCIÓN, HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	7
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
4. RESULTADOS.....	12
5. DISCUSIÓN	20
6. CONCLUSIONES	25
7. BIBLIOGRAFÍA.....	26
8. TABLAS Y FIGURAS.....	28
9. ANEXO	31



1. RESUMEN Y ABSTRACT

RESUMEN

Introducción. La Lp(a) es una molécula lipídica similar a la LDL. Los niveles elevados de esta se asocian con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Se encuentra elevada en el 20-25% de la población, por lo que nuestro objetivo principal es investigar si la Lp(a) puede ser en la práctica clínica una diana terapéutica para la disminución del riesgo cardiovascular.

Material y métodos. Hemos realizado una revisión bibliográfica en PubMed, empleando los descriptores referidos posteriormente, consultando las publicaciones de los últimos 10 años publicadas en inglés y español y centrándonos en el tipo de artículos referidos, escogiendo un total de 15 artículos.

Resultados. Los estudios revisados objetivan una relación estadísticamente significativa entre la elevación en los niveles de Lp(a) y el desarrollo de eventos cardiovasculares graves.

Tratamientos tradicionales como los fibratos no han demostrado cambios en los valores de Lp(a). Sin embargo, disponemos de diferentes tratamientos en investigación que podrían cambiar el manejo de la aplicabilidad de la medición de niveles de Lp(a) en la práctica clínica.

Discusión. Los diferentes estudios demuestran que niveles de Lp(a) mayores a 50 mg/dL pueden aumentar considerablemente el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular.

Además, los niveles elevados de Lp(a) pueden sumarse al riesgo basal de enfermedad cardiovascular derivados de otros factores de riesgo.

Aunque algunos tratamientos han demostrado cierta eficacia para la reducción de niveles de Lp(a), presentan problemas de aplicabilidad. Sin embargo, disponemos de nuevos fármacos en investigación como los inhibidores de PCSK9 o terapias moleculares dirigidas. Las guías sugieren considerar la medición de niveles de Lp(a) en pacientes con antecedentes familiares o personales de enfermedad cardiovascular. Aunque no dispongamos de terapias de elección, la medición puede ser útil para identificar a pacientes con un mayor riesgo cardiovascular.

Conclusiones. La Lp(a) presenta evidencia sobre su implicación en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Los niveles de Lp(a) han podido ser medidos en estudios revisados, por lo que debemos contemplar su aplicabilidad. Aunque no dispongamos de terapias centradas en el manejo de los niveles de Lp(a), se encuentran actualmente en desarrollo e investigación, por lo que la evidencia de la disminución de niveles de Lp(a) podría cambiar el manejo clínico.

Palabras clave: Lipoproteína(a), trombogenicidad, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, riesgo cardiovascular, eventos cardiovasculares graves, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, inhibidores PCSK9, terapias dirigidas.

ABSTRACT

Introduction. Lp(a) is a lipid molecule similar to LDL. Elevated levels of it are associated with a higher risk of cardiovascular disease. It is elevated in 20-25% of the population, so our main objective is to investigate whether Lp(a) can be a therapeutic target in clinical practice for reducing cardiovascular risk.

Materials and methods. We conducted a literature review on PubMed, using the descriptors subsequently referred to consulting publications from the last 10 years published in English and Spanish, and focusing on the type of articles referred to selecting a total of 15 articles.

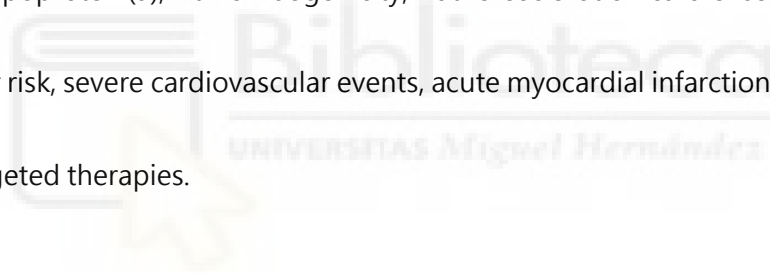
Results. The reviewed studies demonstrate a statistically significant relationship between elevated levels of Lp(a) and the development of severe cardiovascular events. Traditional treatments such as fibrates have not shown changes in Lp(a) values. However, we have different treatments under investigation that could change the management of the applicability of measuring Lp(a) levels in clinical practice.

Discussion. Different studies show that Lp(a) levels greater than 50 mg/dL can considerably increase the risk of developing cardiovascular disease. Additionally, elevated levels of Lp(a) can add to the baseline risk of cardiovascular disease derived from other risk factors. Although some treatments have shown some efficacy in reducing Lp(a) levels, they present applicability issues. However, we have new drugs under investigation such as PCSK9 inhibitors or targeted molecular therapies. Guidelines suggest considering measuring Lp(a)

levels in patients with family or personal history of cardiovascular disease. Although we do not have therapies of choice, measurement can be useful for identifying patients at higher cardiovascular risk.

Conclusions. Lp(a) presents evidence of its involvement in the development of cardiovascular diseases. Lp(a) levels have been measured in reviewed studies, so we must consider their applicability. Although we do not have therapies focused on managing Lp(a) levels, they are currently under development and investigation, so evidence of decreasing Lp(a) levels could change clinical management.

Keywords: Lipoprotein(a), thrombogenicity, atherosclerotic cardiovascular disease, cardiovascular risk, severe cardiovascular events, acute myocardial infarction, stroke, PCSK9 inhibitors, targeted therapies.



2. INTRODUCCIÓN, HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

La lipoproteína (a) (Lp(a)), descrita en 1963, es una molécula lipídica que se asemeja a la lipoproteína de baja densidad (LDL) pero con un resto proteico adicional, la Apolipoproteína (a) (Apo(a)), que se encuentra unida a la Apolipoproteína B-100 mediante un enlace disulfuro. (1, 2) Es producida en el hígado y tiene un tamaño de 25 nm. Su fisiopatología se debe a la existencia de su subunidad Apo (a), la cual determina las características de la Lp(a), como movilidad, densidad y peso molecular mediante sus dominios "kringle", siendo las formas más pequeñas de Apo(a) las que mayormente aumentan la capacidad de unión de los fosfolípidos oxidativos, produciendo así mayor riesgo de trombogenicidad. (1)

Aproximadamente un 20-25% de la población mundial tiene los niveles de Lp(a) elevados. (2)

Se ha demostrado que niveles plasmáticos elevados se asocian con un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, así como de estenosis de válvula aórtica, ya que la Lp(a) es el transportador más importante de lipoproteínas para los fosfolípidos oxidados (OxPL), por lo que una elevación de esta se puede traducir en inflamación vascular, la cual produce lesiones ateroscleróticas, alteraciones en la función endotelial y trombogenicidad, produciendo diversos eventos cardiovasculares, entre ellos, la aterosclerosis. (1,2,3)

Así mismo, se ha visto que niveles bajos de Lp (a) determinados genéticamente están asociados con un riesgo disminuido de enfermedad cardiovascular. (3)

La Lp(a) ejerce sus efectos aterogénicos cuando se deposita en la pared arterial, lo que puede contribuir al desarrollo de la enfermedad cardiovascular. Esta se concentra principalmente de forma extracelular en la íntima y subíntima de los vasos, anclándose a través de interacciones específicas con la matriz extracelular y otras células. Además, la Lp(a) puede integrarse en células como los macrófagos, convirtiéndose en células espumosas, lo que contribuye al proceso de aterosclerosis. Por otro lado, la Lp(a) es capaz de modular la inflamación y el reclutamiento de células inflamatorias en la pared arterial, así como promover la quimiotaxis en monocitos y neutrófilos y es capaz de afectar a la estabilidad de las placas ateroscleróticas al regular la expresión de enzimas y receptores implicados en la degradación de la matriz extracelular y la apoptosis celular. (1)

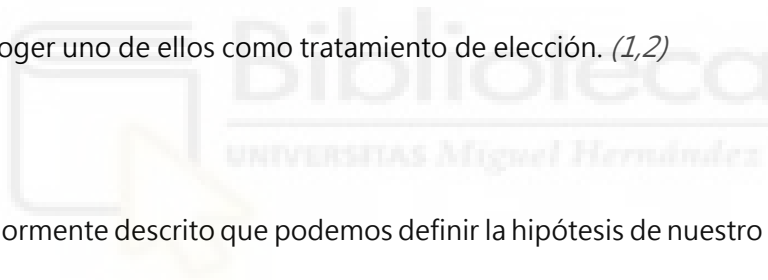
Aunque las enfermedades cardiovasculares pueden depender de factores modificables como el estilo de vida, la obesidad, la dislipemia, el tabaquismo o la inactividad física, en el caso de la Lp(a) la predisposición genética es fundamental, podemos decir que se trata de un factor de riesgo independiente. Los niveles elevados de Lp (a) están, hasta en un 90% de los casos, determinados genéticamente, y no cambian a lo largo de la vida. (2)

Es por esto por lo que cada vez se estudia más la evidencia sobre la medición de niveles de Lipoproteína (a) y su detección precoz, así como su inclusión en la valoración del riesgo cardiovascular.

Actualmente se recomienda realizar una medición de niveles séricos de Lipoproteína (a) a todas las personas al menos una vez en la vida, especialmente a pacientes de alto riesgo.

Aunque nos encontramos con un problema: la falta de métodos estandarizados para poder medir los niveles de Lp(a). Debido a que el tamaño de Lp(a) varía en función del tamaño de Apo(a), pueden existir diferencias de tamaño tanto entre individuos como dentro del mismo individuo, por lo que es difícil llevar a cabo una medición de estos niveles, encontrándonos en este momento con dos tipos de mediciones: las que buscan cuantificar la concentración de masa de Lp(a) y las pruebas que tienen como objetivo la medición de la molaridad. (1)

Actualmente no disponemos de ninguna terapia farmacológica aprobada para reducir los niveles de Lipoproteína (a), aunque se han llevado a cabo estudios con terapias hipolipemiantes como las estatinas, fibratos o Ezetimiba, sin obtener resultados claros que nos hagan escoger uno de ellos como tratamiento de elección. (1,2)



Es por lo anteriormente descrito que podemos definir la hipótesis de nuestro trabajo como:

¿La lipoproteína (a) puede ser en la práctica clínica una diana terapéutica con evidencia para disminuir riesgo cardiovascular?

Para responder a esta pregunta definiremos el objetivo principal de nuestro trabajo:

- Conocer la evidencia científica disponible sobre la relación entre el aumento en los niveles de Lipoproteína (a) en sangre y el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

Como objetivos secundarios añadiremos:

- Revisar la evidencia publicada sobre los tratamientos de los que disponemos para la disminución de los niveles de Lipoproteína (a).
- Realizar un análisis de la posible aplicabilidad en la práctica clínica de la medición de la Lipoproteína (a) con los datos obtenidos de los objetivos previos.
- Establecer conclusiones sobre esta relación.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

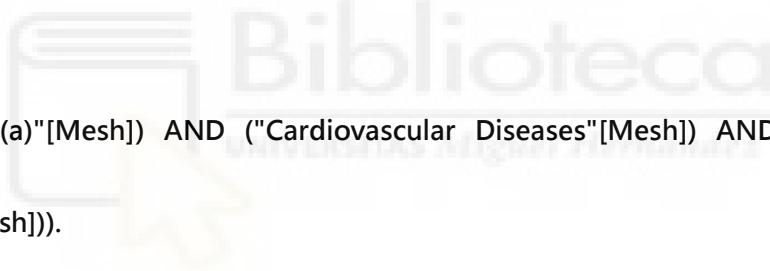
Para la selección de artículos de nuestra revisión bibliográfica, hemos buscado principalmente en la base de datos PubMed debido a la alta prevalencia del tema estudiado y el alto volumen de publicaciones publicadas. Para ello, hemos utilizado dos descriptores MeSH (Medical Subject Headings) unidos mediante el operador booleano *AND*, por lo que la fórmula de búsqueda fue la siguiente:

("Lipoprotein(a)"[Mesh]) AND ("Cardiovascular Diseases"[Mesh])

Como criterios de inclusión, hemos incluido los artículos publicados en los últimos 10 años al tratarse de un tema de actualidad, así como los artículos publicados en español e inglés, por ser este último el idioma más utilizado en las publicaciones. También hemos utilizado

como filtro: *Full text* y *Abstract*, para poder tener una idea general de los artículos antes de seleccionarlos. Nos hemos centrado en ensayos clínicos, metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, revisiones narrativas y revisiones sistemáticas. Con esta fórmula de búsqueda hemos obtenido un total de 351 resultados, de los cuales, tras leer los abstract de cada uno de ellos y escoger los que más se adaptaban a nuestros objetivos, seleccionamos 8 artículos.

Para responder a nuestros objetivos secundarios, realizamos una segunda búsqueda en PubMed con los mismos filtros que la anterior, pero añadiendo el descriptor "Treatment Outcome" , de modo que ha quedado la siguiente fórmula:


(("Lipoprotein(a)"[Mesh]) AND ("Cardiovascular Diseases"[Mesh]) AND ("Treatment Outcome"[Mesh])).

Con esta búsqueda obtuvimos un resultado de 45 publicaciones, de las cuales, tras leer los abstract, escogimos finalmente 3 artículos que se adaptaban a nuestros objetivos.

Por último, escogimos los artículos de nuestra primera búsqueda que tratasen sobre los aspectos relacionados con la aplicabilidad de la medición de la Lp(a) en la práctica clínica, escogiendo finalmente 4 de todos los artículos.

4. RESULTADOS

Hemos ordenado los resultados según los objetivos para una mejor comprensión de estos:

- 1- Relación entre el aumento de los niveles de Lipoproteína (a) en sangre y el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

La revisión sistemática realizada por Orfanos et al, revisa los estudios que informan sobre la carga clínica de niveles elevados de Lp(a). Los resultados incluyeron eventos cardiovasculares adversos graves (MACE), infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular, mortalidad cardiovascular, revascularización, y mortalidad por todas las causas. Los niveles elevados de Lp(a) aumentaron significativamente el riesgo de MACE y de revascularización, demostrando además una tendencia positiva la asociación con los demás eventos cardiovasculares.

Los pacientes con niveles aumentados de Lp(a) tuvieron mayor probabilidad de presentar deterioro cognitivo (OR 1.62 [1.11-2.37]) y discapacidad secundaria al accidente cerebrovascular (OR 1.46 [1.23-1.72]). Por último, los niveles elevados de Lp(a) tuvieron una correlación negativa estadísticamente significativa con la calidad de vida y el estado de salud de los pacientes ($R = -0.166$, $p = 0.014$). (4)

En la misma línea, una revisión bibliográfica realizada por Paslawska et al en 2023 revisa múltiples estudios epidemiológicos que nos demuestran que hay un riesgo tres veces mayor

de IAM en personas con niveles de Lp(a) > 50 mg/dL, así como una elevación de 1.97 veces del riesgo de sufrir eventos cerebrovasculares. Además, concentraciones elevadas de Lp(a) también han demostrado correlación con la arritmia cardíaca y enfermedades cardiovasculares. Cada aumento de 23 mg/dL de Lp(a) se asocia con un riesgo elevado de fibrilación auricular (FA) en un 3%. Dos estudios de cohorte confirmaron el mayor riesgo de estenosis valvular aórtica entre individuos que presentaban valores aumentados de Lp(a), con un riesgo elevado tres veces con concentraciones >90 mg/dL.

Por otro lado, las concentraciones elevadas de Lp(a) también se han relacionado con enfermedad arterial periférica, aumentando su incidencia y hospitalización secundaria, así como con revascularización de arterias periféricas. (5)

En la revisión realizada por Koschinsky et al se reconoce también la asociación entre concentraciones elevadas de Lp(a) y enfermedad coronaria, así como estenosis y calcificación de la válvula aórtica, necesitando concentraciones más altas para que se produzca enfermedad arterial periférica, accidente cerebrovascular o insuficiencia cardíaca.(6)

En la revisión sistemática realizada por Statescu et al, se revisan los artículos publicados sobre la implicación de la Lp(a) en pacientes jóvenes con IAM. Se concluye que la Lp(a) es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular, asociando unas concentraciones mayores de 50 mg/dL con un riesgo aumentado de IAM. Además, estos niveles son más altos en la raza negra y sobre un 5-10% más altos en mujeres.

Los datos publicados exponen que 1 de cada 5 adultos tiene valores de Lp(a) mayores a 150 nmol/L, significando esto un riesgo de 1.5 veces de sufrir enfermedad arterial coronaria. Además, el IAM fue diagnosticado 2.76 veces más en pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF) con Lp(a) elevada. (7)

Por último, la declaración de consenso HEART UK sobre la Lp(a) publicada en octubre de 2019, se basa en la evidencia de que la Lp(a) es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular, por lo que trata de proporcionar recomendaciones para su utilidad en la práctica clínica.

Este documento afirma que las personas de ascendencia africana tienen niveles dos veces más altos que los caucásicos. Además, estudios recientes han sugerido que las mujeres tienen niveles ligeramente más altos que los hombres. También confirma que el riesgo que asocia la Lp(a) se debe a sus concentraciones elevadas, y propone la clasificación del riesgo en la población dependiendo de los niveles séricos de Lp(a), de manera que, entre 32-90 nmol/L lo consideraremos un riesgo menor, entre 90-200 nmol/L riesgo moderado, entre 200-400 nmol/L riesgo alto, y niveles mayores de 400 nmol/L los consideraremos como riesgo muy alto. De esta manera, reconocen la importancia de los niveles elevados de Lp(a) y en octubre de 2018 se propone por primera vez dos códigos CIE-10 para el diagnóstico de Lp(a) elevada. (8) *Ver figura 1*

2- Tratamientos de los que disponemos para la disminución de Lipoproteína (a).

En una revisión publicada en 2017 por Vogt, se revisan las diferentes terapias para la disminución de niveles de Lp(a). Respecto a las estatinas, la mayoría de los artículos no muestran cambios en los niveles de Lp(a), al igual que con la Ezetimiba. Otro fármaco utilizado es el ácido nicotínico (niacina), el cual reduce los niveles de Lp(a), además de tener efectos positivos sobre el colesterol LDL, el HDL (Lipoproteínas de alta densidad) y los triglicéridos, aunque no se ha demostrado que esta disminución sea la causa de los efectos beneficiosos en los eventos cardiovasculares. En la European Atherosclerosis Society (EAS) se recomienda la niacina para disminuir los niveles de Lp(a), aunque no está disponible en Europa desde 2013. (9)

Otra terapia utilizada es la aféresis de lipoproteínas, la cual se utiliza desde hace más de 30 años y reduce las lipoproteínas que contienen ApoB100 (LDL y Lp(a)). Un solo tratamiento reduce estos niveles entre un 60-70 %, pero luego aumentan de nuevo rápidamente, por lo que debe repetirse periódicamente (cada 1-2 semanas). Algunos países recomiendan esta terapia para pacientes de muy alto riesgo como terapia de última elección, acompañado de fármacos hipolipemiantes a dosis máximas. (9)

Respecto a las terapias emergentes, disponemos de algunas terapias que se encuentran en investigación, como Anacetrapib (inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP)), el cual demostró una reducción de Lp(a) de un 31.8% en pacientes con HF heterocigótica. (9)

Mipomersen (oligonucleótido antisentido del ARN mensajero (ARNm) de ApoB100) está aprobado en EE.UU pero no en Europa. En un ensayo aleatorizado redujo significativamente los niveles elevados de Lp(a) en un 31.1%. (9)

Por otro lado, la Lomitapida (inhibidor de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos) ha demostrado reducir el LDL en HF en un 19%. (9)

Los inhibidores de PCSK9 también han demostrado eficacia en la disminución de niveles de Lp(a). (9)

En el ensayo clínico FOURIER, un ensayo aleatorizado con Evolocumab frente a placebo en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, se midieron los niveles de Lp(a) a 25.096 pacientes. La mediana de concentración inicial de Lp(a) fue de 37 nmol/L. A las 48 semanas, Evolocumab redujo significativamente los niveles de Lp(a) en un 26,9% ($r = 0,37$; IC 95 %, 0,36–0,39; $P < 0,001$). Además, redujo el riesgo de muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio o revascularización urgente en un 23 % (cociente de riesgo, 0,77; IC 95 %, 0,67–0,88) en pacientes con una Lp(a) inicial mayor que la mediana, y en un 7 % (índice de riesgo, 0,93; IC del 95 %, 0,80–1,08; interacción $P = 0,07$) en aquellos con concentraciones menores o iguales a la mediana. (10)

Por último, disponemos de nuevas terapias moleculares dirigidas a Lp(a) como el Olpasirán.

Olpasiran es una molécula de ARN de interferencia (ARNip) que interrumpe la expresión del

gen *LPA* degradando el ARNm que codifica la proteína Apo(a), impidiendo así su traducción y ensamblaje de la partícula Lp(a) en el hígado.

Encontramos el ensayo OCEAN(a)-DOSE, el cual se encuentra en fase 2. Este es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que tiene como objetivo encontrar las dosis terapéuticas de Olpasirán en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) establecida y niveles de Lp(a) elevados.

En las pruebas de fase 1 en adultos con Lp(a) elevada, una dosis única de Olpasirán redujo la Lp(a) de manera dosis dependiente; dosis de ≥ 9 mg redujeron la Lp(a) en $>90\%$ con una duración del efecto de 3 a 6 meses. Hasta la fecha, no se han identificado problemas de seguridad. (11)



3- Posible aplicabilidad en la práctica clínica de la medición de la Lipoproteína (a).

La revisión realizada en 2023 por Ma et al, revisa los cambios en las pautas para la medición y el tratamiento de la Lp(a), así como la evidencia sobre si el conocimiento y las pruebas para la Lp(a) son clínicamente procesables.

Esta revisión expone que la medición de Lp(a) puede realizarse en dos unidades, la primera mide la masa de Lp(a) en mg/dL y los métodos basados en ELISA la miden en nmol/L, teniendo en cuenta la variabilidad en el tamaño de Lp(a), por lo que es el método más preciso hasta el momento.

Además, es importante tener en cuenta los valores del colesterol LDL, ya que este incluye a la Lp(a), por lo que los métodos nuevos intentan medir directamente la Lp(a) y el LDL corregido, estableciendo los umbrales de riesgo de Lp(a) en 50 mg/dL, aunque en las últimas publicaciones ya se establece un rango de 30-50 mg/dL.

Hasta 2019, la recomendación era medir los niveles de Lp(a) solamente a individuos seleccionados con perfiles de riesgo elevados. Sin embargo, ante la gran evidencia de la relación entre la Lp(a) y las enfermedades cardiovasculares, varias sociedades han propuesto la detección universal de Lp(a) en todos los adultos, aunque la declaración científica de la National Lipid Association (NLA) de 2019 recomendó no realizar la medición de Lp(a) en la población general ante la falta de terapias dirigidas. Sin embargo, otras guías destacan que el cribado universal conlleva pocos daños y la identificación de pacientes con niveles muy altos de Lp(a) es muy importante, por lo que posiblemente las recomendaciones de cribado universal cambien cuando dispongamos de terapias de elección. (12)

Siguiendo con este tema, la revisión realizada en 2023 por Matveyenko et al, propone que se debe hacer una medición de Lp(a) al menos una vez en la vida y que las mediciones de Lp(a) se deben hacer en nmol/L. Las últimas publicaciones sobre Guías de Práctica Clínica del Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón sugieren el uso de niveles de Lp(a) como potenciador del riesgo cardiovascular, determinando las indicaciones relativas para la medición de esta como: antecedentes familiares de ASCVD prematura, antecedentes personales de ASCVD no explicados por otros factores de riesgo,

hipercolesterolemia primaria grave o sospecha de hipercolesterolemia familiar. Todos los autores están de acuerdo en que la Lp(a) debe medirse al menos una vez en adultos y que una concentración alta de Lp(a) debe interpretarse en conjunto con otros factores de riesgo.(13)

La revisión publicada en 2022 por Nurmohamed et al reporta las consideraciones que apoyan la medición rutinaria de Lp(a) en la práctica clínica. En primer lugar, nos dice que los individuos con niveles de Lp(a) extremadamente elevados tienen un riesgo de accidente cardiovascular similar a los pacientes con HF.

Además, habla de la importancia de la Lp(a) para la cuantificación de los niveles plasmáticos del colesterol LDL, debido a la sobreestimación de este por contener Lp(a) en su estructura, por lo que su medición también es importante para realizar de forma correcta el tratamiento del LDL. (14)

Para acabar con nuestra investigación, la declaración de la EAS de 2010 recomienda incluir los valores de Lp(a) como potenciador de riesgo para ajustar la interpretación del riesgo de ASCVD. En este caso también apoyan que la Lp(a) debe medirse al menos una vez en todos los adultos. En jóvenes se recomienda la medición cuando hay factores de riesgo o antecedentes familiares. (15)

5. DISCUSIÓN

Los niveles elevados de Lp(a) han demostrado una clara relación con el desarrollo de las diferentes enfermedades cardiovasculares. La relación entre estos ha sido objeto de numerosas investigaciones en los últimos años, como lo demuestran los diversos estudios epidemiológicos revisados. (4,5,6,7,8)

Algunos estudios señalan un aumento significativo en el riesgo de eventos cardiovasculares graves, infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular en pacientes con niveles elevados de Lp(a) (4,7), además de demostrar un riesgo tres veces mayor de IAM en individuos con concentraciones de Lp(a) > 50 mg/dL. (5,7)

Por otro lado, se han observado correlaciones entre niveles elevados de Lp(a) y otras condiciones cardiovasculares, como arritmias cardíacas, enfermedad arterial periférica y estenosis valvular aórtica. Estos datos respaldan la hipótesis de que la Lp(a) es un factor de riesgo independiente, determinado en gran medida por factores genéticos. (6,8)

En la revisión realizada por Koschinsky et al se evidencia que, aunque los primeros estudios realizados demostraron que el riesgo cardiovascular aumentaba con unos niveles entre 30-50 mg/dL, estudios más recientes han demostrado que este riesgo puede aumentar a partir de 20 mg/dL, con un RR de 1.22 para pacientes con niveles de Lp(a) de 30 mg/dL y de 2.72 en pacientes con niveles > 150 mg/dL,(6) dato que apoya Ma et al con su revisión.(12)

Sin embargo, este riesgo relativo puede aumentar el riesgo global en un 70% para pacientes con un riesgo basal del 25% derivado de otros factores de riesgo, por lo que es importante considerar al paciente en un contexto global con todos sus factores de riesgo. *Ver Figura 2.*

Además, esta revisión recalca que la Lp(a) se trata de un factor de riesgo independiente, que está determinado genéticamente en un 90% por el número de copias que codifican los dominios K-IV en el gen LPA, y que la etnia negra tiende a tener concentraciones más elevadas de Lp(a). (6)

En cuanto a los tratamientos disponibles para la reducción de los niveles de Lp(a), las terapias que más eficacia han demostrado son la aféresis de lipoproteínas y fármacos como la Niacina o los inhibidores de PCSK9.(9)

Aunque la aféresis de lipoproteínas ha demostrado reducir los niveles de Lp(a) de manera significativa, su efecto es temporal y requiere tratamiento continuo. Por otro lado, fármacos como la Niacina y los inhibidores de PCSK9 también han demostrado ser eficaces, aunque su disponibilidad y tolerabilidad pueden ser limitadas en algunos casos. (9) Estos datos se han visto respaldados por el ensayo clínico FOURIER, el cual ha demostrado una reducción significativa de niveles de Lp(a) con Evolocumab. (10)

Además, disponemos de otros ensayos clínicos recientes que han evaluado la eficacia de nuevos fármacos como Anacetrapib y Olpasirán. Anacetrapib ha demostrado una reducción significativa en los niveles de Lp(a) en pacientes con HF.(9) Por otro lado, Olpasirán es una

terapia molecular dirigida contra Lp(a) que interrumpe la expresión del gen LPA, mostrando resultados prometedores en ensayos clínicos en fase 2. (11)

En términos de aplicabilidad en la práctica clínica, las guías actuales sugieren considerar la medición de Lp(a) en pacientes con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura o hipercolesterolemia grave. (12,13) Aunque algunas sociedades no respaldan el cribado universal debido a la falta de terapias específicas, otras sugieren que la medición de Lp(a) puede ser útil para identificar a pacientes con un mayor riesgo cardiovascular. (12) Este punto de vista podría cambiar cuando dispongamos de terapias dirigidas.

Para acabar con nuestra investigación y respondiendo a la pregunta de cómo podemos incorporar el riesgo de enfermedad cardiovascular asociada a la Lp(a) en las estimaciones de riesgo, la declaración de la EAS de 2010 proporcionó una base para las directrices europeas para recomendar el uso de un umbral de Lp(a) de 50 mg/dL como potenciador de riesgo para ajustar la interpretación del riesgo estimado de ASCVD a 10 años de un paciente. Sin embargo, como agregar la Lp(a) a los algoritmos de riesgo solo mejora marginalmente la discriminación de riesgo, un enfoque alternativo es estimar cuánto aumenta el nivel de Lp(a) el riesgo de ASCVD del paciente teniendo en cuenta tanto la Lp(a) como su riesgo basal de ASCVD.

Por ejemplo, un nivel de Lp(a) de 100 mg/dL duplica el riesgo de ASCVD independientemente del riesgo basal del paciente, por lo que, en el caso de pacientes con un riesgo basal alto, el aumento del riesgo absoluto será mayor. *Ver Figura 3.*

También apoyan que la Lp(a) debe medirse al menos una vez en todos los adultos. En los jóvenes se recomienda la medición cuando hay factores de riesgo o antecedentes familiares.

(15)

Además, la revisión realizada por Nurmohamed et al concluyen que una reducción de 50 mg/dL en los niveles de Lp(a) durante 5 años puede resultar en una reducción del 20% en los eventos cardiovasculares. En prevención primaria, cada aumento de 50 mg/dL se traduce en un cociente de riesgo de 1.16 para la mortalidad de ECV, y en prevención secundaria, el 63% de los pacientes con Lp(a) muy elevada fueron reclasificados en las puntuaciones de riesgo cardiovascular. *(15)*

Por otro lado, en pacientes con niveles de Lp(a) no tan elevados (entre 50-180 mg/dL), el riesgo de IAM está aumentado con un CR 2.0 (IC 95% 1.5-2.7), por lo que su detección nos podría ayudar a manejar de manera eficaz el tratamiento. *(15)*

Por lo tanto, la Sociedad Europea de Cardiología aconsejó en 2019 medir la Lp(a) al menos una vez en adultos, sobre todo para poder identificar a pacientes con bajo riesgo de ASCVD de acuerdo con las estratificaciones de riesgo tradicionales, pero con niveles de Lp(a) muy elevados. El siguiente paso debe ser incorporar la Lp(a) en las puntuaciones de riesgo de ASCVD utilizadas diariamente. *(14)*

En resumen, la evidencia disponible destaca la importancia de monitorear los niveles de Lp(a) en la evaluación del riesgo cardiovascular y sugiere que un mayor estudio de esta podría conducir a intervenciones terapéuticas más efectivas en el futuro, mejorando así el

manejo de las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para desarrollar tratamientos específicos y establecer pautas claras para la medición y utilidad de la Lp(a) en la práctica clínica.

Como limitaciones de nuestro trabajo nos encontramos con la realización de nuestra búsqueda en una sola base de datos debido a la sobrecarga de información publicada, aunque al tratarse de una patología muy prevalente podemos considerar que los artículos más importantes se encuentran indexados a esta, así como la destreza a la hora de realizar la búsqueda de información y la capacidad de seleccionar la evidencia de mejor calidad.

Además, destacamos unos resultados con pocos artículos centrados en nuestros objetivos y de baja calidad, sobre todo en lo que a tratamiento respecta, lo que nos supone una limitación en nuestra investigación, probablemente porque el campo que estamos tratando no haya sido bien desarrollado hasta la fecha.

6. CONCLUSIONES

La Lipoproteína(a) presenta suficiente evidencia sobre su implicación en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, siendo un factor de riesgo independiente para estas.

Los niveles de Lp(a) han podido ser medidos de manera eficaz en los estudios revisados, por lo que esta medición podría instaurarse en la práctica clínica con los métodos que conocemos. Además, dada su alta correlación, debemos contemplar la necesidad de establecer protocolos diagnósticos que incluyan la medición de niveles de Lp(a) en la evaluación del riesgo cardiovascular, o incluso plantearnos realizar un cribado poblacional para medir al menos una vez los niveles plasmáticos de Lp(a) a todos los adultos, y así, aproximar el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, sobre todo en aquellos pacientes de mayor riesgo.

Aunque no dispongamos de terapias centradas en el manejo de los niveles de Lp(a), estas se encuentran actualmente en desarrollo e investigación, por lo que la evidencia de la disminución de niveles de Lp(a) podría cambiar el manejo clínico.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Lampsas S, Xenou M, Oikonomou E, Pantelidis P, Lysandrou A, Sarantos S, Goliopoulou A, Kalogeras K, Tsigkou V, Kalpis A, Paschou SA, Theofilis P, Vavuranakis M, Tousoulis D, Siasos G. Lipoprotein(a) in Atherosclerotic Diseases: From Pathophysiology to Diagnosis and Treatment. *Molecules*. 2023 Jan 18;28(3):969. doi: 10.3390/molecules28030969.
2. Tsioulos G, Kounatidis D, Vallianou NG, Poulaki A, Kotsi E, Christodoulatos GS, Tsilingiris D, Karampela I, Skourtis A, Dalamaga M. Lipoprotein(a) and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Where Do We Stand? *Int J Mol Sci*. 2024 Mar 21;25(6):3537. doi: 10.3390/ijms25063537.
3. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, Tardif JC, Baum SJ, Steinhagen-Thiessen E, Shapiro MD, Stroes ES, Moriarty PM, Nordestgaard BG, Xia S, Guerriero J, Viney NJ, O'Dea L, Witztum JL; AKCEA-APO(a)-LRx Study Investigators. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2020 Jan 16;382(3):244-255. doi: 10.1056/NEJMoa1905239.
4. Orfanos P, Fonseca AF, Hu X, Gautam R, Montgomery G, Studer R, Kaur J, Saxena N, Kaushik N. Burden of elevated lipoprotein(a) among patients with atherosclerotic cardiovascular disease: Evidence from a systematic literature review and feasibility assessment of meta-analysis. *PLoS One*. 2023 Nov 20;18(11):e0294250. doi: 10.1371/journal.pone.0294250.
5. Paławska A, Tomasik PJ. Lipoprotein(a)-60 Years Later-What Do We Know? *Cells*. 2023 Oct 17;12(20):2472. doi: 10.3390/cells12202472.
6. Koschinsky ML, Stroes ESG, Kronenberg F. Daring to dream: Targeting lipoprotein(a) as a causal and risk-enhancing factor. *Pharmacol Res*. 2023 Aug;194:106843. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106843.
7. Stătescu C, Anghel L, Benchea LC, Tudurachi BS, Leonte A, Zăvoi A, Zota IM, Prisacariu C, Radu R, Șerban IL, Sascău RA. A Systematic Review on the Risk Modulators of Myocardial Infarction in the "Young"-Implications of Lipoprotein (a). *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 21;24(6):5927. doi: 10.3390/ijms24065927.

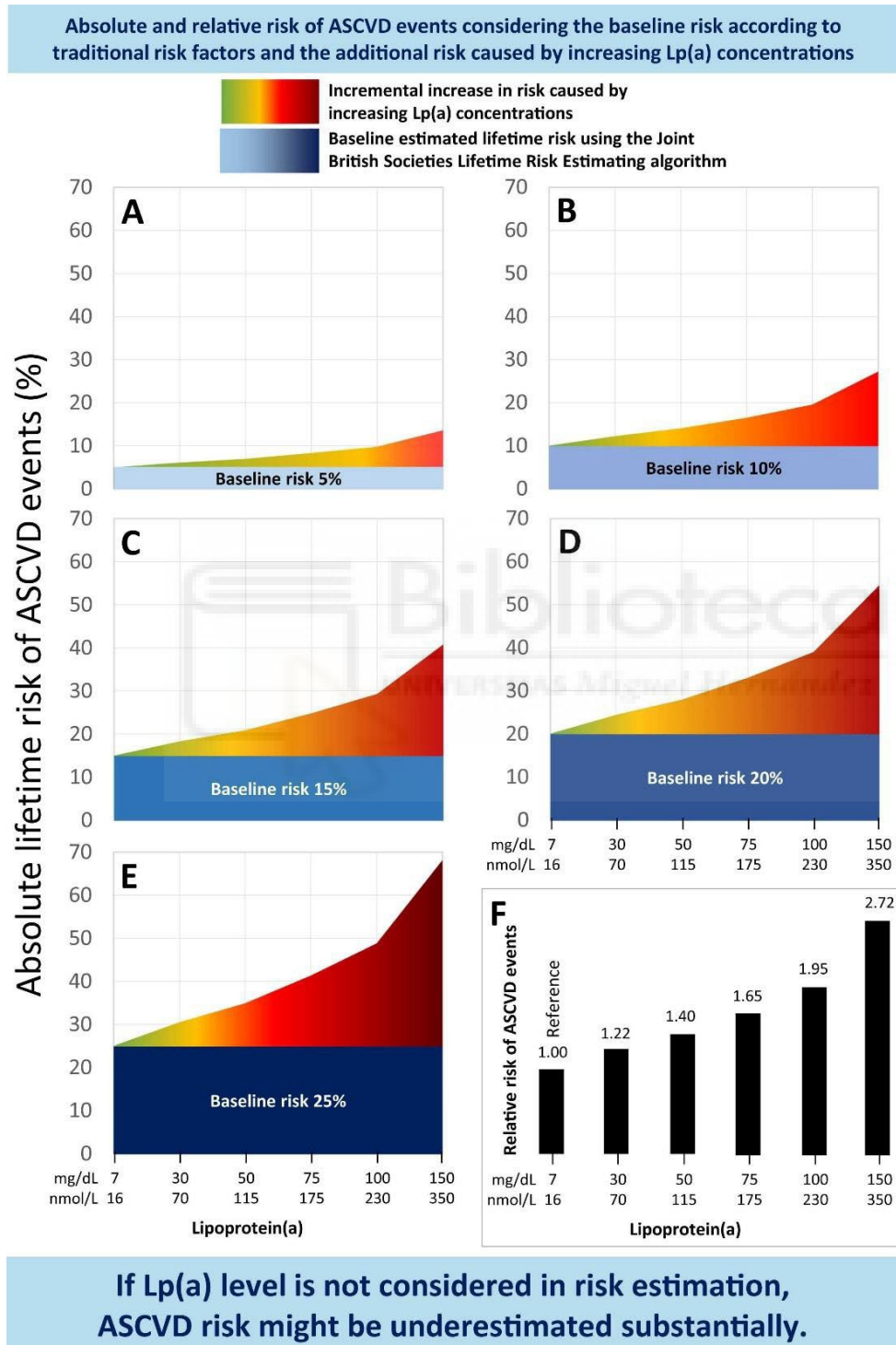
8. Cegla J, Neely RDG, France M, Ferns G, Byrne CD, Halcox J, Datta D, Capps N, Shoulders C, Qureshi N, Rees A, Main L, Cramb R, Viljoen A, Payne J, Soran H; HEART UK Medical, Scientific and Research Committee. HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a): A call to action. *Atherosclerosis*. 2019 Dec;291:62-70. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.011.
9. Vogt A. Hyperlipoproteinaemia(a) - apheresis and emerging therapies. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2017 Mar;12(Suppl 1):12-17. doi: 10.1007/s11789-017-0083-2.
10. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, Im K, Lira Pineda A, Wasserman SM, Češka R, Ezhov MV, Jukema JW, Jensen HK, Tokgözoğlu SL, Mach F, Huber K, Sever PS, Keech AC, Pedersen TR, Sabatine MS. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2019 Mar 19;139(12):1483-1492. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184.
11. O'Donoghue ML, G López JA, Knusel B, Gencer B, Wang H, Wu Y, Kassahun H, Sabatine MS. Study design and rationale for the Olpasiran trials of Cardiovascular Events And lipoprotein(a) reduction-DOSE finding study (OCEAN(a)-DOSE). *Am Heart J*. 2022 Sep;251:61-69. doi: 10.1016/j.ahj.2022.05.004.
12. Ma GS, Chiou TT, Wilkinson MJ. Is Lipoprotein(a) Clinically Actionable with Today's Evidence? The Answer is Yes. *Curr Cardiol Rep*. 2023 Oct;25(10):1175-1187. doi: 10.1007/s11886-023-01937-z. Epub 2023 Aug 26.
13. Matveyenko A, Pavlyha M, Reyes-Soffer G. Supporting evidence for lipoprotein(a) measurements in clinical practice. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2023 May;37(3):101746. doi: 10.1016/j.beem.2023.101746.
14. Nurmohamed NS, Moriarty PM, Stroes ES. Considerations for routinely testing for high lipoprotein(a). *Curr Opin Lipidol*. 2023 Aug 1;34(4):174-179. doi: 10.1097/MOL.0000000000000838.
15. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, Dweck MR, Koschinsky M, Lambert G, Mach F, McNeal CJ, Moriarty PM, Natarajan P, Nordestgaard BG, Parhofer KG, Virani SS, von Eckardstein A, Watts GF, Stock JK, Ray KK, Tokgözoğlu LS, Catapano AL. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022 Oct 14;43(39):3925-3946. doi: 10.1093/eurheartj/ehac361.

8. TABLAS Y FIGURAS

Figura 1. Riesgo cardiovascular determinado por la Lipoproteína (a) en función de sus niveles. (8)

Nivel de Lp(a) nmol/l^a	Nivel de Lp(a) aprox. en mg/dl^b	Percentil de la población general [12]	Impacto en el riesgo CV
32–90	18–40	67–80°	Menor
90–200	40–90	80–95	Moderado
200–400	90–180	95–99.8°	Alto
>400	>180	>99.8°	Muy alto

Figura 2. Riesgo absoluto y relativo de ASCVD considerando el riesgo inicial según los factores de riesgo tradicionales y el riesgo adicional causado por el aumento de las concentraciones de Lp(a). (6)



If Lp(a) level is not considered in risk estimation, ASCVD risk might be underestimated substantially.

9. ANEXO

ANEXO 1

Abreviaturas empleadas según el orden de aparición:

- Lp(a) - Lipoproteína (a).
- LDL - Lipoproteína de baja densidad.
- Apo(a) - Apolipoproteína (a).
- OxPL - Fosfolípidos oxidados.
- MeSH- Medical Subject Headings
- MACE - Eventos cardiovasculares adversos graves.
- IAM – Infarto agudo de miocardio-
- FA – Fibrilación auricular.
- HF – Hipercolesterolemia familiar.
- CIE-10 – Clasificación internacional de enfermedades, 10ª edición.
- HDL – Lipoproteínas de alta densidad.
- EAS – European Atherosclerosis Society
- CETP - Inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol.
- ARNm - ARN mensajero.
- ARNip - ARN de interferencia.
- ASCVD - Enfermedad cardiovascular aterosclerótica.
- NLA – National Lipid Association.

ANEXO 2

Autorización COIR:



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE I. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 30/12/2023

Nombre del tutor/a	Vicente Ignacio Anarte Esteban
Nombre del alumno/a	Mireia Pacheco Vinaroz
Tipo de actividad	Sin implicaciones ético-legales
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Enfermedad cardiovascular y lipoproteína (al
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética humanos	No solicitado/No procede
Código provisional	231229102747
Código de autorización COIR	TFG.GME.VIAE.MPV.231229
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Enfermedad cardiovascular y lipoproteína (a)** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alfonso Pasto/ Campos
Jefe de Oficina de Investigación Responsable
VICelrectorado de Investigación y Transf