

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



**Lipoproteína (a) y su implicación en la Estenosis Aórtica.
Revisión de la evidencia actual**

Autora: María García Albert
Tutor: Vicente Ignacio Arrarte Esteban
Departamento de Medicina Clínica
Curso académico 2024/2025
Convocatoria de Junio 2025

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradecer a mi tutor Vicente Ignacio Arrarte su tiempo, dedicación, comprensión y guía durante toda la realización de este trabajo.

Qué seríamos sin las personas que nos empujan a superarnos a nosotras mismas, que nos acompañan a cumplir nuestros sueños. A mi familia, mis amigos, mi pareja y Mushu, sin vosotros recorrer este camino no habría sido posible. Y gracias a la Medicina, por ser la más humana de las ciencias.



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	6
2. HIPÓTESIS.....	8
3. OBJETIVOS	8
4. METODOLOGÍA.....	8
5. RESULTADOS	10
5.1. OBJETIVO PRINCIPAL	10
5.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	12
6. DISCUSIÓN	14
7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	17
8. CONCLUSIONES	17
9. BIBLIOGRAFÍA	19
TABLA 1.....	23
TABLA 2.....	26
TABLA 3.....	28



RESUMEN

Tras demostrarse la relación entre la lipoproteína (a) (Lp (a)) y la enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica, debido a su homología estructural con el plasminógeno, se han investigado otras entidades en las que pueda verse también implicadas en su fisiopatología, como la Estenosis Aórtica (EA). Actualmente, la EA solo se puede tratar mediante cirugía, siendo necesario encontrar factores de riesgo para emplearse como dianas terapéuticas. El objetivo principal es determinar si la Lp (a) tiene un papel en la fisiopatología de la EA, mientras que los secundarios son investigar las principales terapias dirigidas a la molécula y conocer si podrían modificar la morbimortalidad cardiovascular. Para ello, se realizará una búsqueda bibliográfica actualizada (últimos 10 años). Los resultados obtenidos apoyan la evidencia de una relación positiva entre la Lp (a) y la EA, tanto como factor de riesgo independiente de aparición, como de progresión de la enfermedad. En las estrategias terapéuticas para reducir Lp (a) se descartan las terapias clásicas, y están en vías de investigación con ensayos en curso los oligonucleótidos antisentido (Pelacarsén y Muvalaplin) y las moléculas de ARN interferente, ARNip (Olpasiran, LY3819469 y SLN360), siendo Pelacarsén la opción más prometedora. Los inhibidores de PCSK9 disminuyen los niveles de Lp (a) pero no se ha observado impacto clínico. Asimismo, no hay suficiente evidencia científica para conocer si se afecta la morbimortalidad cardiovascular con las nuevas terapias, obteniéndose resultados a favor y en contra. En síntesis, hay asociación entre la Lp (a) y la EA, así como desarrollo de terapias para reducirla que podrían cambiar el curso del abordaje y pronóstica la EA, requiriéndose más investigaciones sobre su valor clínico.

Palabras clave: *lipoproteína (a) (Lp(a)), Estenosis Aórtica (EA), calcificación valvular, factores de riesgo, morbimortalidad, ARN interferente, Oligonucleótidos antisentido, PCSK9.*

ABSTRACT

After demonstrating the relationship between lipoprotein (a) (Lp(a)) and atherosclerotic cardiovascular disease (CVD), due to its structural homology with plasminogen, other entities in which it may also be involved in its pathophysiology, such as aortic stenosis (AS), have been investigated. Currently, AS can only be treated by surgery, and it is necessary to find risk factors to be used as therapeutic targets. The main objective is to determine whether Lp(a) plays a role in the pathophysiology of AS, while the secondary objectives are to investigate the main therapies targeting the molecule and to find out whether they could modify cardiovascular morbidity and mortality. To this end, an updated bibliographic search (last 10 years) will be carried out. The results obtained support the evidence of a positive relationship between Lp(a) and AD, both as an independent risk factor for the onset and progression of the disease. Therapeutic strategies to reduce Lp(a) include: antisense oligonucleotides (Pelacarsen and Muvalaplin), interfering RNA molecules, RNAi (Olpasiran, LY3819469 and SLN360). PCSK9 inhibitors decrease Lp(a) levels but no clinical impact has been observed. Likewise, there is insufficient scientific evidence to know whether cardiovascular morbidity and mortality is affected by the new therapies, with results both for and against. In summary, there is an association between Lp(a) and AD, as well as the development of therapies to reduce it that could change the course of the approach and prognosis of AD, requiring further research on their clinical value. In summary, there is an association between Lp(a) and AD, as well as the development of therapies to reduce it that could change the course of the approach and prognosis of AD, requiring further research on their clinical value.

Keywords: *lipoprotein (a) (Lp(a)), aortic stenosis (AS), valvular calcification, risk factors, morbidity and mortality, RNA interference, antisense oligonucleotides, PCSK9.*

1. INTRODUCCIÓN

La lipoproteína a (Lp (a)) es una molécula compleja perteneciente a las lipoproteínas de baja densidad (LDL-c), formada por la unión covalente de un enlace disulfuro entre la proteína ApoB100 y la apolipoproteína (a). Otro componente son los fosfolípidos oxidados (OxPL), que se encuentran en la fase lipídica de la ApoB 100. Su estructura, ubicada principalmente en la región HDL1, entre LDL y VLDL, presenta una alta homología con el plasminógeno de hasta un 75-100% analogía a su ADNc debido a los múltiples dominios llamados “kringle” que tiene su componente apoproteína (a). Los kringles también se encuentran en proteínas involucradas en la coagulación: protrombina, uroquinasa y activadores del plasminógeno tipo tisular (t-PA). El plasminógeno tiene cinco tipos de dominios kringle y un dominio de proteasa activo, mientras que la apo(a) presenta un único dominio kringle V, diez variaciones de kringle IV, y un dominio de proteasa sin actividad catalítica. Debido a esta homología, la apoproteína (a) interfiere en la hemostasia y en la fibrinólisis, impidiendo que el plasminógeno se active por t-PA y bloqueando unión a los coágulos de fibrina. Además, se ha observado un efecto proinflamación de los OxPL y la entrada a los espacios subintimales de la apoproteína (a) (unión de lisina al endotelio), favoreciendo su acumulación. Estos mecanismos han posicionado a la Lp(a) como un factor de riesgo cardiovascular independiente de LDL-c, cuya implicación en la enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica se atribuye a sus propiedades proaterogénicas, proinflamatorias y protrombóticas, incluso más potentes que las del colesterol LDL (cLDL). Sin embargo, su medición presenta importantes limitaciones debido a la gran variabilidad estructural de la apolipoproteína(a), con más de 40 isoformas posibles heredadas de ambos progenitores. Esta heterogeneidad afecta directamente a la precisión de las técnicas analíticas actuales, generando sobreestimaciones o subestimaciones según el número de repeticiones del kringle IV. Aunque se acepta como valor de riesgo niveles superiores a 50 mg/dL o 125 nmol/L, existe una “zona gris” entre 30–50 mg/dL que requiere evaluación individualizada. Se estima que más de 1.400 millones de personas tienen niveles elevados de Lp (a) lo que equivale al 20-25% de la población mundial. (1-4)

Al demostrarse la relación de la Lp (a) con la aterosclerosis, se ha planteado su posible relación con otras ECV, como la Estenosis Aórtica (EA), una valvulopatía caracteriza por la obstrucción del flujo

sanguíneo a través de la válvula aórtica. Su etiología más frecuente es la degenerativa y se relaciona con la edad avanzada con una prevalencia del 9,8% en mayores de 80 años. Se ha observado que las partículas de Lp (a) se adhieren a superficies dañadas del endotelio y de las valvas, y una vez dentro de la pared vascular, se acumulan mayormente en la matriz extracelular, especialmente en la íntima y subíntima. Algunas ingresan en los macrófagos, convirtiéndose en células espumosas. Al igual que en la aterosclerosis, se está considerando si este proceso puede generar una respuesta que produzca una calcificación significativa y al avance de la enfermedad. (1, 5, 6)

Actualmente, el único tratamiento para la EA en estadios graves es el reemplazo valvular aórtico (RVA) y, debido al envejecimiento progresivo de la población, se prevé un aumento de estas intervenciones, lo que resalta la necesidad de identificar factores de riesgo modificables. En este contexto, la Lp(a) se presenta con una posible asociación la EA como factor de riesgo. Si tuviera asociación con la progresión de la calcificación valvular se podría convertir en una diana terapéutica y abrir nuevas estrategias preventivas o terapéuticas dirigidas a reducir sus niveles plasmáticos.

Este trabajo tiene como objetivo principal revisar la evidencia actual sobre la asociación positiva entre Lp(a) y la EA. Además, se investigarán las terapias emergentes dirigidas a reducir la Lp (a) y conocer su potencial impacto sobre la morbilidad y mortalidad en estos pacientes. En el supuesto de confirmarse su papel patogénico, el abordaje de Lp (a) podría convertirse en un cambio relevante en la prevención y manejo de la EA. (5, 6)

2. HIPÓTESIS

La implicación de la Lp (a) como un factor de riesgo independiente en el desarrollo de aterosclerosis, sugiere un posible papel relevante en la fisiopatología de la EA, pudiendo constituir una diana terapéutica clave para modificar la evolución de la enfermedad.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

- Determinar el papel de la Lp(a) en la fisiopatología de la EA y su potencial impacto como factor patogénico.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Revisar la evidencia de las terapias dirigidas a disminuir los niveles de la Lp (a).
- Evaluar el papel de la Lp (a) como posible diana terapéutica y cómo el desarrollo de terapias dirigidas a disminuir sus niveles podría modificar la morbimortalidad cardiovascular.

4. METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo de fin de grado (TFG) se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica principalmente en la base de datos PUBMED. Inicialmente se obtuvieron 6299 resultados utilizando el descriptor “Lipoprotein(a)”, que se redujeron a 1905 al aplicar un filtro temporal de los últimos 10 años (2015-2025). Tras una lectura crítica de títulos y resúmenes se seleccionaron los artículos que abordaban de forma específica la fisiopatología de Lp(a), su relación con ECV y las nuevas estrategias terapéuticas. Se descartaron duplicados, estudios no cardiovasculares y publicaciones de bajo impacto. Finalmente, se seleccionaron 6 artículos que cumplían dichos criterios de inclusión.

En la realización del objetivo principal, se realizó la búsqueda con la fórmula ("Lipoprotein(a)"[Mesh]) AND "Aortic Valve Stenosis"[Mesh] obteniendo 156 resultados, que al limitarlos entre los años 2015-2025 se redujeron a 145. De estos, tras la lectura de los abstracts se seleccionaron 14 artículos, siendo empleando el apartado "Sort by: Best match and most recent". Seis se utilizaron en el objetivo principal, dos en el secundario, descartándose seis. Además, se profundizó en 3 artículos derivados de los artículos iniciales.

Se llevó a cabo otra búsqueda con la fórmula ("Aortic Valve Stenosis"[Mesh]) AND "Apoprotein(a)"[Mesh], debido al papel crucial de la Apoproteína (a) descrito en la introducción, obteniéndose 6 artículos, comprendidos entre 2020-2023: uno fue seleccionado para el objetivo principal y dos para el secundario. En la búsqueda con la fórmula (NCT05646381[All Fields]), siendo NCT05646381 el identificador del ensayo en proceso para la reducción de Lp (a) específicamente en EA, se obtuvieron un total de 16 artículos. De estos, uno se dirigió al objetivo principal y cinco a los objetivos secundarios. En uno de estos artículos se derivó la utilización otro.

Tras emplear los descriptores "oxidized phospholipids" y "Major Adverse Cardiovascular Events" con resultados muy aleatorios al no haber descriptores MeSH específicos, se utilizó la búsqueda (((("Mortality"[Mesh]) AND "Heart Failure"[Mesh]) AND "Morbidity"[Mesh]) AND "Lipoprotein(a)"[Mesh]) con 0 resultados. Finalmente, empleando ((("Mortality"[Mesh]) AND "Morbidity"[Mesh]) AND "Lipoprotein(a)"[Mesh]) se obtuvieron 18 resultados, reducidos a 12 tras seleccionar los 10 últimos años. Se seleccionaron 2 al descartar los demás por no estar relacionados con el TFG.

5. RESULTADOS

5.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Para la búsqueda de la relación fisiopatológica de la Lp (a) con la EA se analizaron los siguientes artículos, cuya información está ampliada en **Anexo. Tabla 1.**

El estudio de Bhatia HS et. al. (7) observa la relación entre los OxPL con apolipoproteína B-100, la Lp (a) y la EA. Se encontró asociación con la incidencia de EA de 1,19 para OxPL-apoB y 1,13 para Lp(a) de manera individual y con una interacción significativa entre ambos factores. Posteriormente, en un metaanálisis, ambos marcadores se asociaron individualmente con una mayor de la EA mediante el cambio anualizado en la velocidad pico del chorro de la válvula aórtica (Vpeak). Sin embargo, al analizarlos conjuntamente, solo OxPL-apoB mantuvo una asociación significativa.

Marrero et. al. (8) investigaron las asociaciones entre la calcificación de la válvula aórtica (CAV), la Lp (a) y el LDL-C con el riesgo de producir EA grave. Se observó que el 8,7 % de los participantes con CAV >100 tenían Lp (a) ≥ 100 mg/dL, y un 19,8 % con CAV >0 también presentaban esos niveles elevados. La incidencia de EA grave aumentó con puntuaciones de CAV más elevadas, independientemente de los niveles de Lp (a) o LDL-C.

Por otro lado, RR. Guddeti et. al. (9) analizó 21 estudios sobre la relación entre la Lp (a) y la EA. Primero, **Gotoh et al.**, observó que el 36,1 % de los participantes con Lp (a) ≥ 30 mg/dL presentaban esclerosis aórtica, frente al 12,7 % con niveles inferiores, con mayor elevación de Lp (a) en la esclerosis aórtica grado 2 o 3. Esta relación también la obtuvo Stewart et al. con niveles medios de $62,3 \pm 71,4$ mg/dL en afectados, frente a $50,7 \pm 48,5$ mg/dL en no afectados ($p < 0,001$), y Hojo et al., con niveles de Lp(a) significativamente más altos si coexistía EA ($p = 0,002$). Además, Vongpromek et al. hallaron que un aumento de 10 mg/dL en Lp(a) implicaba un 11 % más de riesgo de calcificación aórtica, independientemente de LDL-C, observando Arsenault et al., que había asociación entre niveles de Lp(a) ≥ 50 mg/dL y un mayor riesgo de EA. Por otro lado, Cao et al. identificaron diferencias étnicas,

encontrando relación significativa solo en individuos caucásicos y afroamericanos. Thanassoulis et al. hallaron una correlación entre el SNP rs10455872 del gen LPA y niveles elevados de Lp(a), junto con calcificación de la arteria auriculoventricular. Al contrario, Mahabadi et al., no encontraron relación entre Lp(a) y EA en pacientes sometidos a RAV, al igual que Ljungberg et al. solo observó asociación en pacientes con CAD. Por último, al analizar pacientes con válvula bicúspide se observó una relación lineal entre elevación de Lp (a), la gravedad de la calcificación auricular y una progresión más rápida de EA. (9)

Asimismo, Kamstrup et al. y Langsted et al. (10) observaron que los niveles de Lp (a) en percentiles 91–100 presentaron mayor riesgo de 1,91 para desarrollar EA frente al percentil 1–33. En relación a la PCR, no se observó asociación significativa con Lp (a). El riesgo absoluto a 10 años en el percentil 91–100 fue del 13 % en hombres y del 8 % en mujeres.

Los pacientes con RVA en el estudio de Munkhtsetseg et al. (11) presentaban niveles significativamente más altos de volumen de calcio y Lp (a) en comparación con aquellos sin RVA, identificando el análisis de regresión múltiple como uno de los determinantes significativos los niveles de Lp (a). El análisis ROC indicó que Lp (a) tenía un valor predictivo para la implantación de RVA, con un área bajo la curva (AUC) de 0,65.

En la investigación de los factores de riesgo asociados con la EA calcificada de Chen J. et al. (12) se encontró los niveles elevados de Lp (a) como factor de riesgo independientes con una OR de 1,002. La mediana de Lp (a) en el grupo con EA fue de 90,5 mg/dL frente a 61,0 mg/dL en el grupo sin EA. En el nomograma mostró un AUC de 0,743.

Se observó en el estudio de Capoulade R. et al. (13) que los pacientes en el tercil superior de ApoCIII-Lp (a) mostraron una progresión de Vpeak significativamente mayor, especialmente cuando coexistían niveles elevados de Lp (a) u OxPL-apoB, manteniéndose tras ajuste multivariable. Además, se encontraron depósitos de ApoC-III en todas las válvulas analizadas, aumentando con la gravedad de la EA, y co-localizados con apoproteína (a) y OxPL en los casos más graves. En un análisis complementario (14), se observó una relación lineal significativa, donde por cada aumento de 10 mg/dL

en Lp (a) el OR fue de 1,10; el incremento de 1 nM en OxPL-apoB, el OR fue de 1,06; cada 10 nM en OxPL-apo (a), el OR fue de 1,16. Estos efectos fueron más pronunciados en pacientes jóvenes, manteniéndose las asociaciones tras ajustes multivariantes.

En el estudio de SL. Liu et al. (15), los pacientes con EA se dividieron según niveles de Lp (a): tercil superior (>38,15 mg/dL; 235 pacientes) y terciles medio/inferior (<38,15 mg/dL; 471 pacientes). El tercil superior presentó mayores niveles de colesterol total, LDL-c, Vpeak, edad, diabetes e hipertensión. No se observaron diferencias en el gradiente transvalvular ni en las medidas aórticas, pero sí una mayor proporción de EA grave. El análisis multivariante confirmó una asociación independiente entre Lp (a) elevado y EA grave. En el estudio de BJ. Arsenault (16), el tercil superior de Lp (a) mostró un aumento del 41 % en Vpeak respecto al tercil inferior, y un incremento del 57 % en el gradiente medio transvalvular, manteniéndose las asociaciones al tratar Lp(a) como variable continua. No se halló asociación significativa con la tasa de disminución anual del área valvular aórtica.

K. Honda et al. (17) analizaron 97 válvulas aórticas de pacientes con EA grave sometidos a RAV, que mostraron depósitos de apoproteína(a) en el 75% de las muestras. Estos pacientes tenían niveles más elevados de pro-BNP y menor fracción de eyección, sin ser estas diferencias estadísticamente significativas.

5.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

En la revisión de las terapias para disminuir los niveles de Lp (a) (más información disponible en **Anexo. Tabla 2**), los ensayos SALTIRE, SEAS y ASTRONOMER (18) mostraron que el uso de **estatinas** no modificara la progresión de la EA, pudiendo aumentar la Lp(a) aproximadamente un 10 % en su producción hepática. Otros tratamientos como **inhibidores de CETP**, **niacina** (reducción de Lp (a) entre 20 % y 30 %), y **terapias hormonales** tampoco mostraron evidencia de impacto clínico. **Los inhibidores de PCSK9** (18) mostraron reducciones de Lp (a) entre un 14 % y 35 %. El ensayo FOURIER (19) indicó una menor incidencia de eventos relacionados con EA, aunque sin impacto significativo en los eventos cardiovasculares mayores (MACE). Actualmente, un ensayo clínico evalúa

su efecto en EA (20), y se habiéndose descrito mayor expresión de PCSK9 en válvulas aórticas estenóticas y reducción de la calcificación in vitro tras tratamiento con anticuerpos anti-PCSK9. (21)

Pelacarsén (18, 22, 23, 24) es un oligonucleótido antisentido (ASO) conjugado con N-acetilgalactosamina que actúa bloqueando la síntesis hepática de apolipoproteína(a). En el ensayo en fase 2, con Lp (a) ≥ 60 mg/dL y ECV, se redujo Lp (a) entre 35 % y 80 %, frente al 6 % en el grupo placebo ($p = 0,003$ y $p < 0,001$). Actualmente, tres ensayos de fase 3 están en marcha: el estudio HORIZON, para evaluar la reducción de MACE; un ensayo sobre reducción de necesidad de aféresis; y un estudio sobre la progresión de la CAV.

Las moléculas de ARN interferente (ARNip), como olpasiran, LY3819469 y SLN360, reducen la Lp(a) al degradar el ARNm del gen LPA (18). **Olpasirán** (18, 22, 24, 25, 26) mostró en fase 1 reducciones dosis-dependientes de Lp (a) entre el 71 % y el 97 %; en un estudio paralelo, reducciones entre el 56 % y 99 %; y en fase 2, reducciones entre el 70 % y el 101 % de manera dosis-dependiente. Actualmente, está en fase 3 para evaluar si reduce los MACE. Por otro lado, **SLN360** logró una reducción de hasta el 98 % en fase 1 y tiene un ensayo de fase 2 finalizado pendiente de resultados (18, 21, 22, 24). También **LY3819469** (18, 21, 22) ha sido evaluado en fase 1 y ha iniciado fase 2, sin resultados publicados. No se ha analizado su efecto sobre la estenosis aórtica.

No mostraron una reducción significativa de los niveles de Lp (a) con los ASO **Volanesorsen** y **Mipomersen** (23, 24). En cambio, **Muvalaplin** (19, 26), que interfiere en la unión entre apoproteína(a) y ApoB-100., logró una disminución del 63–65 % en un estudio fase 1, alcanzando niveles < 50 mg/dL en el 93 % de los participantes, con un perfil de seguridad favorable.

En relación con el objetivo del trabajo sobre morbilidad (disponible **Anexo. Tabla 3**), un estudio (27) mostró que los niveles elevados de Lp (a) y los polimorfismos rs6415084 (CT/TT) y rs12194138 (AT/TT) del gen LPA se asociaron significativamente con mayor riesgo de MACE, tanto en pacientes

con cardiopatía coronaria como en controles. También se observaron mayores niveles de Lp(a) y de gravedad de obstrucción coronaria según el score de Gensini.

Se realizó en el estudio de Capoulade R. et al. (13) un registro de 48 eventos relacionados con estenosis aórtica (46 RVA y 2 muertes) en 218 pacientes. Solo los pacientes en el tercil superior combinado de ApoCIII-Lp(a) y Lp (a) mostraron un mayor riesgo de complicaciones.

Otro estudio (15) en pacientes con EA leve a moderada, no se encontró una relación significativa entre niveles elevados de Lp (a) y mayor incidencia de MACE, tras ajustar por factores clínicos relevantes, ni diferencias en la supervivencia libre de eventos. En otro estudio (28), la $Lp(a) \geq 30$ mg/dL se asoció con mayor incidencia de MACE, manteniéndose como predictor independiente.

Los participantes del estudio de Marrero et al. (8) con puntuación CAV ≥ 100 presentaron mayor riesgo de EA grave y menor supervivencia libre de eventos ($p < 0,01$), alcanzando un riesgo acumulado del 30 % en 15 años independiente de los niveles de Lp (a) y LDL-C.

Por último, se observó asociación de los niveles elevados de Lp (a) con una mayor complejidad de enfermedad coronaria, sin diferencias significativas en la incidencia de MACE durante el seguimiento.

6. DISCUSIÓN

De los estudios revisados, siete de once han encontrado, de manera estadísticamente significativa, una relación entre los niveles elevados de Lp (a) y los distintos indicadores de evolución clínica y hemodinámica de la EA, aunque con diferencias en la magnitud del efecto y en la metodología empleada.

Tras los resultados, se refiere que la Lp (a) tiene un papel **independiente** en el desarrollo de EA y su efecto no se ve modificado por otros factores de riesgo tradicionales, como el colesterol LDL (9, 11) o la PCR (10). Se observó como factor de riesgo en los estudios de Chen J. et al. (12) y Liu et al. (15), que confirmaron su papel independiente mediante análisis de regresión multivariable. Resultados

similares fueron reportados en los estudios de Bhatia et al. (7), Munkhtsetseg et al. (11), y en los datos recopilados en las revisiones sistemáticas y metaanálisis de Guddeti et al. (9) y Arsenault (16).

La influencia de los niveles de Lp (a) en la EA se ha observado tanto en la aparición, como en la progresión de la enfermedad. Los datos muestran que la elevación de Lp (a) se relaciona con aumento de incidencia (7), riesgo (10) y mayor gravedad de EA, con elevación de la calcificación aórtica (9) y mayor volumen de calcio en RVA (11). Además, asoció con aumento de Vpeak (7, 13, 15, 16) que se relaciona con una mayor gravedad de la EA. Asimismo, válvulas tras RAV mostraban depósitos del componente apoproteína (a) (17). No obstante, en el estudio de SL. Liu et al. (15) no se encontró un incremento en el gradiente transvalvular, sí en el de BJ. Arsenault (16), y en ninguno en las medidas aórticas, lo que podría indicar que los efectos de esta lipoproteína se expresan más en términos funcionales que anatómicos.

Se ha presentado una asociación positiva con otros componentes de la Lp (a) como los OxPL-apoproteína-B (7), la ApoC-III (13, 14) y la apoproteína (a) (17). Estos hallazgos respaldan que varias proteínas vinculadas a Lp (a) podrían intervenir en los mecanismos estructurales de la válvula, sugiriendo una posible acción conjunta entre inflamación y lipoproteínas modificadas. Además, se sugirió (7) que OxPL-apoB podría ser un mejor predictor que Lp (a) por separado, reforzando la hipótesis de una interacción entre múltiples factores en el avance de la enfermedad.

No obstante, hay tres estudios que no vieron una asociación significativa. El estudio de Marrero et. al. (8) observó que el riesgo de EA grave dependía principalmente de la carga de calcificación, independientemente de niveles de Lp (a) o LDL-c. De manera similar, Mahabadi et al. (9) no vio una asociación entre Lp (a) y EA en los que se realizó una intervención RAV transcatéter, mientras que en el de Ljungberg et al. (9) reportaron solo los niveles elevados de Lp (a) cuando la cirugía por EA también tenía CAD. Estas discrepancias podrían deberse a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, incluyendo diferencias en factores de riesgo, comorbilidades o características étnicas.

Respecto a las terapias farmacológicas existentes, se ha visto que no han sido eficaces las terapias clásicas (**inhibidores de CETP, niacina, terapias hormonales**) e incluso, en el caso de las estatinas, se ha observado que pueden aumentar del 10% en los niveles de Lp (a) (18). Respecto a **los inhibidores de PCSK9** (19, 20, 21) parecen reducir los niveles de Lp (a) pero sin impactar clínicamente, haciéndolos insuficientes como tratamiento.

Ante la ineficacia de los tratamientos previos, se desarrollaron nuevas terapias específicas contra Lp (a), destacando los oligonucleótidos antisentido (ASO) y los ARNip conjugados con moléculas de GalNAc. El ASO llamado **pelacarsén** (18, 22, 23, 24) es el agente con la mayor evidencia, seguridad y efecto más avanzado hasta el momento. En fase 2, los resultados confirmaron reducciones entre el 35 % y el 80 %, y actualmente está en evaluación en varios ensayos de fase 3 dirigidos a eventos cardiovasculares mayores y progresión de calcificación valvular. En cuanto a las moléculas ARNip, **el olpasirán** (18, 22, 24, 25, 26) ha demostrado reducciones dosis-dependientes de Lp (a) superiores al 70 % en fase 2, con mantenimientos del efecto durante varios meses, menor dosis y buen perfil de seguridad. Actualmente se encuentra en fase 3 para analizar su efecto en MACE. A pesar de los resultados prometedores en la reducción de Lp (a) observados con SLN360 y LY3819469 en estudios de fase 1, todavía no se dispone de datos sobre su impacto específico en la progresión de la estenosis aórtica, lo que representa una limitación en su posible aplicación clínica (18, 21, 22, 24).

Respecto a Volanesorsen (23, 24), Mipomersen (23, 24) y Muvalaplin (19, 26), solo se ha visto que disminuya sus niveles el Muvalaplin en fase 1, siendo su administración oral, al contrario que el resto de terapias nuevas que son vía subcutánea.

A pesar de estar la Lp (a) empezando a considerarse como biomarcador de riesgo cardiovascular, son escasos los estudios que analizan su repercusión en la morbimortalidad a nivel cardiovascular, especialmente en la EA. Los polimorfismos rs6415084 (CT/TT) y rs12194138 (AT/TT) del gen LPA (27) se han relacionado con el aumento de MACE y de la gravedad, al igual que los niveles aumentados de ApoCIII-Lp (a) y Lp (a) > 30 mg/dL (13, 28).

Sin embargo, en el estudio específico de EA leve y moderada, no han observado una asociación positiva entre los niveles de Lp (a) y la producción de MACE (15). Esto puede sugerir que es más importante el

estadio de la enfermedad que los niveles del factor de riesgo Lp (a). También se observa ausencia de incidencia significativa de eventos asociada a la Lp (a) en las ICP, pero sí de su aumento de complejidad anatómica en la enfermedad coronaria (29). Además, aunque se ha observado asociación entre Lp(a) y CAV, el riesgo acumulado del 30 % con puntuaciones de CAV ≥ 100 sugiere que la calcificación valvular tiene un valor pronóstico superior a Lp (a) en la evolución de la EA (8)

La falta de estandarización de los niveles plasmáticos debe de tenerse en cuenta a la hora de la comparación directa entre los estudios, siendo necesarios avanzar en la investigación de la Lp (a) y de su cuantificación. Además, la mayoría de los estudios son observaciones, siendo necesaria la realización de estudios multicéntrico más amplios. Se requieren ensayos clínicos que comparen fármacos, dosis y vías de administración, y amplíen estudios como los actuales con inhibidores de PCSK9 sobre calcificación valvular.

7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En la búsqueda se ha usado una única base de datos, periodo de 10 años y selección por abstract. Incluye estudios heterogéneos en diseño, población y comorbilidades, con falta de ensayos finalizados. La ausencia de MeSH específicos y posibles sesgos en la inclusión bibliográfica también afectan la comparabilidad de resultados.

8. CONCLUSIONES

- Hay evidencia que respalda el papel de Lp (a) como un factor de riesgo significativo en la aparición y progresión de la estenosis aórtica.
- Las terapias emergentes de los oligonucleótidos antisentido y ARNi^p representan las opciones más prometedoras para lograr reducciones significativas de Lp (a). No obstante, se desconoce

todavía su impacto en la progresión de la estenosis aórtica y en la morbimortalidad cardiovascular, estando ensayos de fase 3 actualmente en marcha.

- En conjunto, Lp (a) se consolida como un objetivo terapéutico atractivo, pero aún se requiere mayor evidencia clínica directa que demuestre que su reducción con nuevas terapias impacta en la morbimortalidad cardiovascular.



9. BIBLIOGRAFÍA

1. 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? *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(6):3537. doi:10.3390/ijms25063537.
2. Kostner KM, Kostner GM. Lp(a) and the risk for cardiovascular disease: Focus on the Lp(a) paradox in diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(7):3584. doi:10.3390/ijms23073584.
3. Tsimikas S. A test in context: Lipoprotein(a). *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(6):692-711. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.042.
4. Kronenberg F. Lipoprotein(a) measurement issues: Are we making a mountain out of a molehill? *Atherosclerosis*. 2022 May;349:123-135.
5. Boskovski MT, Gleason TG. Current therapeutic options in aortic stenosis. *Circulation Research*. 2021;128(9):1398-1417. doi:10.1161/circresaha.121.318040.
6. Abdalla HM, Elgendy IY, Bavry AA, Bavry KA, Mahmoud AN. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor in controversial clinical scenarios: A narrative review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(20):11029. doi:10.3390/ijms252011029.
7. Bhatia HS, Dweck MR, Craig N, Capoulade R, Pibarot P, Trainor PJ, Whelton SP, Rikhi R, Lidani KCF, Post WS, Tsai MY, Criqui MH, Shapiro MD, Budoff MJ, DeFilippis AP, Thanassoulis G, Tsimikas S. Oxidized Phospholipids and Calcific Aortic Valvular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2024;84(25):2430-2441. doi:10.1016/j.jacc.2024.08.070.
8. Marrero N, Jha K, Razavi AC, Boakye E, Anchouche K, Dzaye O, Budoff MJ, Tsai MY, Shah SJ, Rotter JJ, et al. Identifying people at high risk for severe aortic stenosis: aortic valve calcium versus lipoprotein(a) and low-density lipoprotein cholesterol. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2024 Jun;17(6):e016372. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.123.016372. Epub 2024 Jun 18. PMID: 38889215; PMCID: PMC11423705.

9. Guddeti RR, Patil S, Ahmed A, Sharma A, Aboeata A, Lavie CJ, Alla VM. Lipoprotein(a) and calcific aortic valve stenosis: A systematic review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(4):496-502. doi: 10.1016/j.pcad.2020.06.002.
10. Thomas PE, Vedel-Krogh S, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a) is linked to atherothrombosis and aortic valve stenosis independent of C-reactive protein. *Eur Heart J.* 2023 Apr 21;44(16):1449-60. doi: 10.1093/eurheartj/ehad055. PMID: 36805188.
11. Tserensonom M, Yagi S, Ise T, Kawabata Y, Kadota M, Hara T, Kusunos K, Yamaguchi K, Yamada H, Soeki T, Wakatsuki T, Sata M. Lipoprotein (a) is a risk factor of aortic valve calcification in patients with a risk of atherosclerosis. *J Med Invest.* 2023;70(3-4):450-456. doi:10.2152/jmi.70.450. PMID: 37940531.
12. Chen J, Lyu L, Shen J, Pan Y, Jing J, Wang YJ, Wei T. Epidemiological study of calcified aortic valve stenosis in a Chinese community population. *Postgrad Med J.* 2023 Jul 21;99(1174):868-874. doi: 10.1136/pmj-2022-141721. PMID: 37117153.
13. Capoulade R, Torzewski M, Mayr M, Chan KL, Mathieu P, Bossé Y, et al. ApoCIII-Lp(a) complexes in conjunction with Lp(a)-OxPL predict rapid progression of aortic stenosis. *Heart.* 2020 May;106(10):738-745. doi: 10.1136/heartjnl-2019-315840. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32054669.
14. Capoulade R, Yeang C, Chan KL, Pibarot P, Tsimikas S. Association of mild to moderate aortic valve stenosis progression with higher lipoprotein(a) and oxidized phospholipid levels: secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2018 Dec 1;3(12):1212-7. doi:10.1001/jamacardio.2018.3798. PMID: 30476957; PMCID: PMC6583098.
15. Liu SL, Rozi R, Shi HW, Gao Y, Guo YL, Tang YD, Li JJ, Wu NQ. Association of serum lipoprotein(a) level with the severity and prognosis of calcific aortic valve stenosis: a Chinese cohort study. *J Geriatr Cardiol.* 2020 Mar;17(3):133-40. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2020.03.009. PMID: 32280329; PMCID: PMC7118012.
16. Arsenault BJ, Loganath K, Girard A, Botezatu S, Zheng KH, Tzolos E, Abdoun K, Tastet L, Capoulade R, Côté N, Craig N, Chan KL, Tam JW, Teo KK, Couture C, Clavel MA, Mathieu P, Thériault S, Stroes ESG, Newby DE, Tsimikas S, Pibarot P, Dweck MR. Lipoprotein(a) and

- Calcific Aortic Valve Stenosis Progression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Cardiol.* 2024 Sep 1;9(9):835-842. doi: 10.1001/jamacardio.2024.1882. PMID: 39018080; PMCID: PMC11255972
17. Honda K, Tasaki M, Yamano T, Ueda M, Naiki H, Tanaka N, Miyagawa-Hayashino A. High prevalence of occult transthyretin and apolipoprotein AI-type amyloid in surgically removed aortic valves for aortic stenosis. *Amyloid.* 2024;32(1):22–28. doi:10.1080/13506129.2024.2426508.
18. Di Costanzo A, Indolfi C, Franzone A, Esposito G, Spaccarotella CAM. Lp(a) in the pathogenesis of aortic stenosis and approach to therapy with antisense oligonucleotides or short interfering RNA. *Int J Mol Sci.* 2023 Oct 6;24(19):14939. doi:10.3390/ijms241914939. PMID: 37834387; PMCID: PMC10573862
19. Takeji Y, Tada H, Taniguchi T, Sakata K, Kitai T, Shirai S, Takamura M. Current Management and Therapy of Severe Aortic Stenosis and Future Perspective. *J Atheroscler Thromb.* 2024 Oct 1;31(10):1353-1364. doi: 10.5551/jat.RV22023. Epub 2024 Aug 8. PMID: 39111841; PMCID: PMC11456350.
20. Efecto de los inhibidores de PCSK9 en la estenosis valvular aórtica calcificada [registro de ensayo clínico]. Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL); 2021. Registro NCT04968509. Añadido a CENTRAL: 31 de agosto de 2021; Número 8 de 2021. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04968509>
21. Malick WA, Goonewardena SN, Koenig W, Rosenson RS. Clinical trial design for lipoprotein(a)-lowering therapies: JACC Focus Seminar 2/3. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(16):1633-1645. doi:10.1016/j.jacc.2023.02.033.
22. Kosmas CE, Bousvarou MD, Papakonstantinou EJ, Tsamoulis D, Koulopoulos A, Echavarria Uceta R, Guzman E, Rallidis LS. Novel pharmacological therapies for the management of hyperlipoproteinemia(a). *Int J Mol Sci.* 2023 Sep 3;24(17):13622. doi:10.3390/ijms241713622. PMID: 37686428; PMCID: PMC10487774.
23. Liu M, Wang Y, Zhang Y, Hu D, Tang L, Zhou B, Yang L. Landscape of small nucleic acid therapeutics: moving from the bench to the clinic as next-generation medicines. *Signal*

Transduct Target Ther. 2025 Mar 10;10(1):73. doi: 10.1038/s41392-024-02112-8. PMID: 40059188; PMCID: PMC11891339.

24. Rakicevic L. DNA and RNA molecules as a foundation of therapy strategies for treatment of cardiovascular diseases. *Pharmaceutics*. 2023 Aug 15;15(8):2141. doi: 10.3390/pharmaceutics15082141. PMID: 37631355; PMCID: PMC10459020.
25. O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, López JAG, Lepor NE, Baum SJ, Stout E, Gaudet D, Knusel B, Kuder JF, Ran X, Murphy SA, Wang H, Wu Y, Kassahun H, Sabatine MS; OCEAN(a)-DOSE Trial Investigators. Small interfering RNA to reduce lipoprotein(a) in cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2022 Nov 17;387(20):1855-1864. doi: 10.1056/NEJMoa2211023. PMID: 36342163.
26. Nicholls SJ, Nissen SE, Fleming C, Urva S, Suico J, Berg PH, Linnebjerg H, Ruotolo G, Turner PK, Michael LF. Muvalaplin, an Oral Small Molecule Inhibitor of Lipoprotein(a) Formation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Sep 19;330(11):1042-1053. doi: 10.1001/jama.2023.16503. PMID: 37638695; PMCID: PMC10463176.
27. Gu JX, Huang J, Li SS, Zhou LH, Yang M, Li Y, Zhang AM, Yin Y, Zhang N, Jia M, Su M. Elevated lipoprotein(a) and genetic polymorphisms in the LPA gene may predict cardiovascular events. *Sci Rep*. 2022 Mar 4;12(1):3588. doi: 10.1038/s41598-022-07596-4. PMID: 35246583; PMCID: PMC8897417.
28. Amin N, Devasia T, Kamath SU, Paramasivam G, Shetty PN, Singh A, Prakash NSG. Association between Lipoprotein(a) concentration and adverse cardiac events in patients with coronary artery disease: An observational cohort study. *Indian Heart J*. 2024;76(3):197–201. doi:10.1016/j.ihj.2024.06.001. PMID: 38871220; PMCID: PMC11328994.
29. Xu N, Tang XF, Yao Y, Jia SD, Liu Y, Zhao XY, Chen J, Gao Z, Yang YJ, Gao RL, Xu B, Yuan JQ. Lipoprotein(a) levels are associated with coronary severity but not with outcomes in Chinese patients underwent percutaneous coronary intervention. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020 Feb 10;30(2):265-273. doi: 10.1016/j.numecd.2019.09.020. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31740238.

10. ANEXO

TABLA 1.

	Tipo de estudio	N	Población	Variable	Resultado	Estadística	Conclusión
(7)	Cohorte prospectiva	2263	Sin EA al inicio (estudio MESA)	Incidencia y prevalencia EA.	Lp(a): OR 1,13 (IC 95 %: 1,01-1,27)	Modelos regresión ordinal multivariabl e;	Asociación individual con incidencia y prevalencia.
				Niveles de Lp (a) y OxPL-apoB	OxPL-apoB: OR 1,19 (IC 95 %: 1,07-1,32)	p < 0,01	Sí interacción entre ambas.
(8)	Metaanálisis (4 ensayos aleatorizados)	502	EA diagnosticada	Niveles OxPL-apoB y Lp (a)	Aumento de Vpeak.	Regresión de riesgos proporcionales de Cox ajustada multivariabl e.	Asociación positiva a progresión de EA.
				Cambio en Vpeak (progresión EA)			
(9)	Cohorte prospectiva	6792	Estudio MESA	Eventos de EA grave incidente.	CAV ≥ 100 mayor tasa de eventos	p < 0,01	CAV tiene un mayor valor pronóstico
				Factores de riesgo asociados (CAV, Lp (a), LDL-c	Sin depender de Lp (a) y LDL-c		
(10)	Revisión sistemática	21 estudios	Heterogénea	Presencia, progresión y cirugía por EA	Asociación positiva en 18; 3 estudios sin asociación	Varía por estudio	Relación positiva en la mayoría; heterogeneidad en diseño y población
(11)	Cohorte prospectiva	68090	Copenhagen City Heart Study Copenhagen General Population Study (Danesa)	Incidencia de EA.	Para Lp (a): HR 1,91 (160-22,28) del percentil 91-100 vs percentil 1-33)	p = 0,006	Lp(a) asociada con EA, sin depender de PCR.
				Niveles de Lp (a) y de PCR.	Para PCR: no relación		
(12)	Cohorte retrospectiva	513	Hospital Universitario de Tokushima Japonesa	Factores de riesgo de la EA midiendo: volumen de calcio, niveles Lp (a), RVA y otros.	AUC 0,65. Nivel Lp (a) umbral de 16 mg/dL	p < 0,01 (Análisis de regresión)	Lp(a) es un factor de riesgo independiente para un mayor de volumen de calcio y RVA.
	Cohorte prospectiva	3067	Encuesta basal transversal del	Factores de riesgo independientes para CAV	Lp(a): OR: 1,002 (IC 95 %: 1,001-	Análisis de regresión multivariabl e	Lp (a) factor de riesgo independiente.

			estudio PRECISE		1,002, p < 0,001) Mediana de Lp(a) (grupo CAV): 90,5 mg/L (rango intercuartílico: 37,0–248,0)	p < 0,001	
(13)	Ensayo clínico aleatorizado ASTRONOMER	218	EA leve-moderada	Cambios Vpeak Depósitos válvulas extraídas. Identificar ApoC-III, Lp(a) y OxPL.	Niveles elevados de ApoCIII-Lp (a), Lp (a) y OxPL-apoB en progresión de Vpeak 100% depósitos valvas de ApoC-III.	p < 0,05; ANOVA de dos vías, con ajuste post hoc de Tukey; Ajuste multivariabl e exhaustivo (coeficiente β : 0,28 $\pm$ 0,07; p = 0,001)	Asociación positiva ApoCIII-Lp(a), OxPL y progresión Vpeak
(14)	Análisis secundario ASTRONOMER	218	EA leve-moderada	Lp(a), OxPL-apoB, OxPL-apo(a)	Lp(a): incremento 10 mg/dl OR, 1,10 (IC 95 %, 1,03–1,19; p = 0,006) OxPL-apoB: por aumento 1 nM OR 1,06 (IC 95 %, 1,01–1,12; p = 0,02); OxPL-apo(a): aumento 10 nM OR 1,16 (IC 95 %, 1,05–1,27; p = 0,002)	Ajuste multivariabl e e Coeficientes $\beta \geq 0,25$ (error estándar $\leq 0,004$; p $\leq 0,005$) y OR $\geq 1,10$ (p $\leq 0,007$).	Relación lineal significativa con progresión EA
(15)	Cohorte prospectiva	652	EA con Vpeak > 2,5 m/s Engrosamiento de válvula aórtica (China)	Niveles de Lp(a) división en terciles. Ecocardiografía y otros factores de riesgo.	Lp (a) tercil superior: 46,2% EA grave, frente al 33,9% de los otros terciles, y asociación independiente (OR = 1,78, IC 95%: 1,18–2,66, p = 0,006) No en gradiente transvalvular máximo y medio, diámetro anteroposterior	p = 0,005; Análisis de regresión logística multivariant e	Asociación factor de riesgo independiente entre Lp(a) elevada y EA grave.

					del seno de Valsalva o de la aorta ascendente.		
(16)	Metaanálisis	710	Heterogénea	Progresión hemodinámica EA. Niveles plasmáticos Lp (a)	Tercil superior Lp (a): Vpeak +41 % (OR1,41; IC 95%: 1,13–1,75); Gradiente: +57% (OR 1,57; IC del 95%: 1,10–2,10), respecto a tercil inferior No en tasa de disminución anual del área valvular aórtica.	Análisis de regresión de Cox	Asociación entre Lp(a) y progresión hemodinámica
(17)	Observacional retrospectivo	97	Pacientes con EA grave tras RAV	Inmunotinción y espectrometría de masas (Análisis histológico)	75 % tinciones positivas a depósitos de apoproteína (a)	Inmunohisto química y LMD-LC-MS/MS.	Presencia frecuente de apo(a) en válvulas estenóticas

Tabla 1. Análisis comparativo de los principales estudios que investigan la relación entre Lp (a) y la EA. (Elaboración propia)

Apo(a): apoproteína (a); **AUC:** Área bajo la curva; **CAV:** calcificación de la válvula aórtica; **EA:** estenosis aórtica; **HR:** Hazard Ratio; **IC:** Intervalo de confianza; **LMD-LC-MS/MS:** espectrometría de masas en tándem con cromatografía líquida y microdissección láser; **Lp (a):** lipoproteína (a); **MESA:** Estudio Multiétnico de Aterosclerosis; **OR:** Odds Ratio; **OxPL:** fosfolípidos oxidados; **p:** nivel de significación estadística; **RAV:** reemplazo de válvula aórtica; **Vpeak:** velocidad pico del chorro de la válvula aórtica

TABLA 2.

Tratamiento	Tipo	Ensayo	Reducción Lp(a)	Seguridad	Fase Clínica	EA evaluada
Estatinas (18)	Inhibidores de HMG-CoA reductasa	SALTIRE, SEAS, ASTRONOMER Todos pacientes con EA.	No, aumentan Lp(a) $\approx$ 10%	Sí	Usados clínicamente	Sí
Inhibidores de PCSK9 (18-21)	Anticuerpo monoclonal PCSK9	ANÁLISIS EXPLORATORIO ASE 3 (FOURIER) -N: 25.096 - <u>Mediana Lp (a)</u> $\approx$ 15.4 mg/dL - Población ECVA establecida	26,9 % (6,2 % - 46,7 %)	Sí	Fase 3 en curso (N: 160, pacientes EA calcificada)	Sí (ensayo clínico en curso)
Pelacarsén (18, 22, 23, 24)	ASO conjugado con GalNAc.	FASE 1/2^a - N: 58 - <u>Lp (a)</u> $\geq$ 35 mg/dL - <u>Dosis:</u> 20 o 40 mg múltiples. - <u>Vía subcutánea</u> FASE 2 - N: 286 - <u>Lp(a)</u> $\geq$ 60 mg/dL - Pacientes con ECVA - <u>Dosis:</u> 20, 40, 60 mg cada 4 semanas; 20mg/semana (6-12 meses) - <u>Vía subcutánea.</u> ESTUDIO EN POBLACIÓN JAPONESA - N: 29 - Población sana - <u>Dosis:</u> dosis únicas (20, 40 u 80 mg) o dosis múltiples (80 mg/semana, durante 4). - <u>Vía subcutánea</u>	66-92% dosis dependiente (p = 0,0007) 35-80% dosis dependiente (p=0,003) Hasta 106% en puntos temporales.	Sí Sí 10% graves	Tres en fase 3 en curso: -Lp(a)-HORIZON: Reducción MACE (N: 823, Lp(a) > 70 mg/dL). -Disminuir aféresis en pacientes con ECVA (Lp(a) > 60 mg/dL) -Efecto progresión CAV. (N $\approx$ 502, Lp(a) > 125 mg/dL)	Sí (ensayo en curso sobre progresión EA)
Olpasirán (18, 22, 24, 25, 26)	ARNip	FASE 1 -N: 79 - <u>Dosis:</u> $\geq$ 9 mg	71-97% dosis dependientes .	Sí	Fase 3 OCEAN (a)-DOSE en curso	No

SLN360 (18, 21, 22, 24).	ARNip	FASE 2 (OCEAN(a)) -N: 281 - <u>Mediana Lp (a)</u> : 121 mg/dL. - Pacientes con ECVA.	70–101% ($p < 0,001$) dosis dependiente	Si	(N: 7297): disminución MACE en ECVA. Otros ensayos en Fase 1.	No
		FASE 1 (APOLLO) -N: 32 - Pacientes sanos - Lp (a) ≥ 70 mg/dL - Dosis: 600 mg Vía subcutánea.	Hasta 98% con dosis 600 mg (C del 95%: -98 a -97).	Si	Fase 2 finalizada y pendiente de resultados (N: 180, alto riesgo cardiovascular, Lp(a) ≥ 58 mg/dL).	
LY3819469 (18, 21, 22)	ARNip	FASE 1 (en curso) N: 66Lp(a) elevada y alto riesgo cardiovascular FASE 2 (en curso) N: 254, Lp(a) > 81 mg/dL Vía subcutánea.	Resultados no publicados		Fase 2 en curso	No
Volanesorsen (23, 24)	ASO (diana ApoC-III)	No se mide Lp (a).	-	Relativo (Riesgo trombocitopenia y hepatotoxicidad)	Aprobado EMA para FCS	No
Mipomersen (23, 24)	ASO (ApoB-100)	FASE 3 -N: 141 - <u>Dosis</u> : 160-200 mg según peso, máximo 4 años, una vez semana. Vía subcutánea.	En Lp (a): 20,5 % (IC 95 %: -39,3 a -3,6) inicial, después disminuye. En ApoB-100: Máxima de -33,3 % (IC 95%: -40,8 a -25,9), mantenida con fármaco.	Si	Aprobado para HFH	No
Muvalaplin (19, 26)	ASO	FASE 1 -N: 114 -Lp (a) ≥ 30 mg/dL - <u>Dosis</u> : única (1 mg a 800 mg) o múltiple (30 mg a 800 mg) Vía oral	63–65% máxima.	Si	Fase 1 completada	No

Tabla 2. *Análisis comparativo de las terapias clásicas y emergentes en la reducción de la Lp (a).*
(Elaboración propia)

ApoB-100: apolipoproteína B-100 ; **ApoC-III:** apolipoproteína C-III; **ARNip:** moléculas pequeñas de ARN interferente; **ASO:** oligonucleótido antisentido; **CAV:** calificación de la válvula aórtica; **ECVA:** enfermedad cardiovascular aterosclerótica; **EMA:** Agencia Europea de Medicamentos; **FCS:** síndrome de quilomicronemia familia; **GalNAc:** N-acetilgalactosamina; **HFM:** hipercolesterolemia familiar heterocigótica; **ITU:** infecciones del tracto urinario.

TABLA 3.

Nº Ref. y Estudio	N	Seguimiento	Parámetro Evaluado	Asociación Significativa	Resultados
(27) Cohorte retrospectiva	2042	5 años	MACE (no EA) Niveles Lp (a)	Sí (Análisis de Kaplan-Meier)	Mayor incidencia MACE en grupo Lp (a) elevada: HR = 1,459; IC del 95 %: 1,160-1,835; $p = 0,001$) También las variantes de SNP de LPA rs6415084 y rs3798220.
(28) Cohorte prospectiva	600	18 meses	MACE (no EA) Factores asociados: Niveles Lp (a)	Sí (Análisis de Kaplan-Meier, modelo de regresión de Cox)	Lp(a) ≥ 30 mg/dL se asocia a mayor MACE (multivariante) 4.259 (2.574, 7.047); $p < 0.001$
(29) Cohorte prospectiva	6714 sometidos a ICP	874 días	MACE Asociación entre Lp(a) y gravedad coronaria.	No (Análisis de Kaplan-Meier, modelo de regresión de Cox)	Mayor complejidad coronaria (SYNTAX), pero sin diferencia en eventos.
(13) Ensayo clínico aleatorizado ASTRONOMER	218	6 años	Eventos en pacientes relacionados con EA 48. Niveles ApoCIII-Lp(a) y Lp(a).	Sí	48 eventos: 46 RVA y 2 muertes. Solo tercil superior ApoCIII-Lp(a) y Lp(a) tuvieron mayor riesgo de complicaciones (HR = 2,56; IC 95 %: 1,12–5,86; $p = 0,03$)

(15) Cohorte prospectiva	359	3,16 ± 2,74 años	MACE relacionados con EA (RVA o muerte) Niveles Lp (a)	No (Análisis de Kaplan-Meier, análisis de regresión de Cox multivariante)	No hubo asociación con Lp(a) con los MACE (cociente de riesgos instantáneos: 0,73; IC del 95 %: 0,43-1,24; $p = 0,239$)
(8) Cohorte prospectiva	6792	16,7 años	Eventos de EA grave incidente. Factores de riesgo asociados (CAV, Lp (a), LDL-c	No (Análisis de Kaplan-Meier, análisis de regresión de Cox multivariante)	CAV ≥ 100 se asocia a 30 % riesgo acumulado en 15 años ($p < 0,01$), independiente de Lp (a).

Tabla 2. Análisis comparativo de la asociación entre los niveles de Lp (a) y la aparición de MACE. (Elaboración propia)

ApoC-III: apolipoproteína C-III; **ARNip:** moléculas pequeñas de ARN interferente; **ASO:** oligonucleótido antisentido; **CAV:** calificación de la válvula aórtica; **ECVA:** enfermedad cardiovascular aterosclerótica; **EA:** estenosis aórtica; **HR:** Hazard Ratio; **IC:** Intervalo de confianza; **Lp (a):** lipoproteína (a); **MACE:** eventos cardiovasculares mayores; **p:** nivel de significación estadística; **RAV:** reemplazo de válvula aórtica; **Vpeak:** velocidad pico del chorro de la válvula aórtica

