

Lipoproteína (a): un factor independiente de riesgo cardiovascular

¿Qué importancia tiene la lipoproteína (a)?

Las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la principal causa de muerte en el mundo. Un porcentaje significativo de la población continúa teniendo eventos cardiovasculares aún con un control adecuado de los factores de riesgo y un tratamiento apropiado, lo que sugiere la presencia de otros factores implicados.

La lipoproteína (a), [Lp(a)], es una lipoproteína aterogénica con una fuerte regulación genética que supone un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular (ECV) contribuyendo a un mayor riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia cardíaca y enfermedad arterial periférica.

La Lp(a) consiste en una partícula de lipoproteína de baja densidad (LDL, *low density lipoprotein*) rica en colesterol, más una molécula de apolipoproteína B100 (apo B100) y una proteína adicional, la apolipoproteína (a) con un alto grado de homología con el plasminógeno. Se ha comprobado que las partículas de Lp(a) y apo(a) tienen propiedades protrombóticas, proinflamatorias y proaterogénicas depositándose en la capa íntima de las arterias y también en injertos venosos de pacientes revascularizados, con una influencia directa en el desarrollo, progresión y evolución de las ECV.

Dado que el patrón de transmisión es autosómico codominante, y que se observan concentraciones elevadas en aproximadamente el 20 % de la población, la Lp(a) supone una de las determinaciones genéticas más importantes al tratarse de una de las principales dislipemias hereditarias en pacientes con enfermedad coronaria precoz. Sin embargo, su rol en la práctica clínica se encuentra subestimado.

¿Cuándo debemos considerar elevados los niveles de Lp(a)?

No hay un punto de corte universalmente aceptado pero la mayoría de las sociedades científicas defienden que niveles de Lp(a) mayores de 50 mg/dL confieren un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular arteriosclerótica, independientemente de la existencia de otros factores de riesgo cardiovascular. Además, los valores de Lp(a) > 180 mg/dL se consideran muy elevados y confieren un riesgo cardiovascular tres a cuatro veces superior al de la población general, que equivaldría al riesgo cardiovascular de un paciente con una hipercolesterolemia familiar heterocigota.

¿ Cuándo se recomienda realizar su determinación?

Aunque se estima que el 20% de la población presenta valores de Lp(a) superiores a 50 mg/dl, las guías de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis no recomendaban el cribado de Lp(a) en la población general y sí en personas con alto riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica o en familias con antecedentes importantes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica prematura (nivel de evidencia IIa). Su determinación en éstos pacientes mejora la predicción de ECV cuando se agrega a la evaluación mediante las escalas de riesgo clásicas (SCORE y Framingham).

Poblaciones en las que se recomienda la determinación de lipoproteína (a):

1. Individuos con familiares directos con Lp(a) elevada
2. Familiares directos con enfermedad vascular precoz
3. Diagnóstico de hipercolesterolemia familiar
4. Individuos con riesgo entre bajo e intermedio o con riesgo intermedio de desarrollo de enfermedad cardiovascular en los próximos diez años
5. Pacientes con enfermedad vascular aterotrombótica precoz
6. Pacientes con recurrencia de eventos vasculares a pesar de tratamiento óptimo
7. Pacientes con diagnóstico de estenosis valvular aórtica severa precoz

Los niveles circulantes de Lp(a) están determinados genéticamente por el gen LPA y permanecen estables a lo largo de la vida, sin apenas oscilación con los cambios en la dieta o ejercicio, por lo que en el momento actual no se aconseja monitorizar sus niveles.

¿Cómo trataríamos a estos pacientes?

El tratamiento de la hiperlipoproteinemia (a) sigue siendo un reto, puesto que actualmente no disponemos de ningún tratamiento específico. Ninguna de las guías de práctica clínica actuales recomienda su tratamiento ya que no existe evidencia de alguna intervención terapéutica efectiva que normalice sus niveles y que consecuentemente demuestre una disminución del riesgo.

Los cambios en el estilo de vida tienen efectos mínimos, ya que sus niveles están determinados en un 90% por factores genéticos. Las estatinas tampoco reducen la Lp(a) y pueden incluso aumentar sus niveles un 10-20%. Los inhibidores de PCSK9 reducen, por un mecanismo no bien conocido, la Lp(a) entre un 20 y un 30%, y el mayor efecto se da en los pacientes con valores absolutos más altos. La terapia que ha mostrado el mayor beneficio clínico hasta ahora es la aféresis de Lp(a) con reducciones porcentuales medias de hasta un 73%. No obstante, generalmente se reserva para pacientes con lipoproteinemia extremadamente elevada a pesar del tratamiento médico o con hipercolesterolemia familiar homocigota. En la actualidad, se está investigando con los oligonucleótidos antisentido dirigidos a la apolipoproteína(a) de la molécula de la Lp(a) donde diferentes estudios han demostrado reducciones de los niveles de Lp(a) hasta del 92%.

Bibliografía:

1. Machado F, Reyes X. ¿Qué debe saber el cardiólogo clínico sobre la lipoproteína (a)? Rev Urug Cardiol 2019; 34: 333-340
2. Kronenberg, F. Lipoprotein(a). Prevention and Treatment of Atherosclerosis . Handbook of Experimental Pharmacology 2021; Vol 270. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/164_2021_504
3. Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, Utermann G. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). J Lipid Res 2016; 57: 1339-59.
4. Jawi MM, Frohlich J, Chan SY. Lipoprotein(a) the insurgent: a new insight into the structure, function, metabolism, pathogenicity, and medications affecting lipoprotein(a) molecule. J Lipids 2020; 2020: 3491764.