

La lipoproteína(a) [Lp(a)] es una proteína plasmática cuya estructura semeja a las lipoproteínas de baja densidad (LDL).

La diferencia esencial entre la Lp(a) y las LDL es la presencia de una molécula adicional de apolipoproteína(a) [apo(a)], parecida al plasminógeno, unida covalentemente a la apo B-100 por medio de enlaces disulfuro.

Debido a su homología con el plasminógeno, la Lp(a) compete por los sitios de unión en la molécula y las células, por lo tanto, puede interferir con la fibrinólisis y acentuar el riesgo trombotico. La Lp(a) y la apo(a) han sido identificadas en lesiones ateroscleróticas. La similitud con el plasminógeno le permite unirse con la fibrina y a las proteínas de las membranas celulares.

La Lp(a) es un nuevo factor de riesgo independiente para la enfermedad de la arteria coronaria (EAC), especialmente en los hombres de raza blanca, hipercolesterolémicos y actúa como predictor de la severidad angiográfica en varones jóvenes con inicio de esta patología.

Esta lipoproteína es también un factor genético que constituye un riesgo mayor para la arteriosclerosis que otros factores.

Una concentración sanguínea elevada de Lp(a) se asocia con un riesgo aumentado de infarto del miocardio, de enfermedad de la arteria coronaria, de restenosis de un injerto venoso, y de oclusión arterial de la retina.

Entre los adultos ancianos, un nivel elevado de lipoproteína(a) es un factor predictivo independiente de accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio y de muerte por enfermedad vascular o por cualquier causa en los hombres pero no en las mujeres

En esta edición Salus ha seleccionado al biólogo Ana Aramburu Carmona de la Universidad de Zaragoza (España) para que proporcione información acerca de aspectos importantes acerca de esta lipoproteína.

Comité Editorial Salus

La cardiopatía isquémica sigue figurando, según la OMS, como primera causa de mortalidad mundial y ha experimentado un notable aumento desde el año 2000 al 2012. Como es bien sabido, la isquemia viene provocada por el proceso de aterosclerosis y los principales responsables de este estrechamiento de las arterias son la proliferación de músculo liso y el depósito de colesterol.

Las lipoproteínas juegan un papel fundamental en la formación de la placa de ateroma, y son abundantes los estudios que tratan de caracterizarlas. HDL, LDL, VLDL y Quilomicrones son moléculas bien conocidas, pero ¿por qué no ocurre lo mismo con la Lipoproteína(a) [Lp(a)]?

Desde su descubrimiento en 1963 el interés por esta molécula ha ido en aumento, al establecer su relación con las enfermedades cardiovasculares. Su alta concentración plasmática se ha determinado como factor de riesgo cardiovascular independiente; sin embargo, a pesar de su aterogenicidad, su estudio se halla en desventaja con respecto al resto de las lipoproteínas. Esto se debe a la complejidad de la Lp(a), que radica fundamentalmente en su gran variabilidad, tanto morfológica, como de concentración plasmática (1).

Básicamente, su estructura consiste en una lipoproteína de baja densidad (LDL) unida a una glicoproteína altamente polimórfica denominada apolipoproteína (a). Debido a su composición, diferentes sujetos presentan distintos tipos de Lp(a), lo que dificulta enormemente las analíticas de diagnóstico.

La Apo(a) está codificada por un gen que se lo localiza en el brazo corto del cromosoma 6, región q 22-27, muy próximo al gen del plasminógeno. La Lp(a) es una partícula muy

heterogénea, su peso varía entre 400 y 800 kDa y es debido al elevado polimorfismo genético, múltiples alelos codifican Apo(a), presentándose bajo numerosas isoformas las que se han denominado F, B, S1, S2, S3 y S4, en función de su movilidad según su tamaño (3). La F es la que migra más rápido y las S son las más lentas por lo tanto de mayor tamaño. Hay una relación inversa entre el tamaño de las isoformas de la Apo(a) y el efecto antifibrinolítico de la Lp(a). Las isoformas más pequeñas tendrían una afinidad más elevada por la fibrina por lo que su efecto antifibrinolítico más pronunciado. Esta heterogeneidad funcional está ligada al polimorfismo estructural de Apo(a), siendo codificada por 34 alelos diferentes. Es sintetizada en el hígado pero también en otros órganos como testículo, cerebro (4). La síntesis de la Apo(a) y su secreción se hace en forma independiente de la APO B 100 y la unión entre ambas moléculas a través del puente covalente disulfuro se realiza en el hepatocito (5). Las concentraciones plasmáticas de la Lp(a) está determinada por factores genéticos (6), presentando valores variables en relación a su polimorfismo genético y a su tamaño va desde indetectable hasta valores de 200 mg. En aquellas personas en que no se detecta Lp(a) se habla de fenotipo O o alelo nulo. Según Uterman G, Duba C y Menzel HJ los fenotipos B, S1 y S2 tienen concentraciones más elevadas de Lp(a) que las S3 y S4 que son bajas (3)

Se ha establecido la concentración de 30 mg/dL como valor por encima del cual aumentan los eventos cardiovasculares (2), aunque ésta puede variar entre 0,2 y 200 mg/dL. En condiciones normales, la concentración plasmática de Lp(a) en un sujeto es constante a lo largo de toda su vida y no se ve afectada, como otras lipoproteínas, por la dieta, el ejercicio, la edad, el sexo, u otros factores ambientales. Se puede decir que es un rasgo eminentemente hereditario. Asimismo, se ha demostrado que esta lipoproteína no

responde al tratamiento con fármacos que sí descienden los niveles plasmáticos de otras lipoproteínas (4).

En la actualidad se recomienda la medición de la lipoproteína (a) en varios subgrupos de pacientes en los cuales el exceso de lipoproteína(a) puede tener consecuencias clínicas importantes. Entre estos se encuentran:

1. Pacientes con aterosclerosis prematura.
2. Pacientes con historia familiar fuerte de enfermedad coronaria prematura.
3. Pacientes con colesterol-LDL elevado y factor de riesgo mayor o igual a 2 factores de riesgo.
4. Pacientes que han tenido una angioplastia coronaria, en los cuales el exceso de lipoproteína(a) pueden aumentar el riesgo de restenosis.
5. Pacientes que han tenido cirugía de bypass o puente arterial coronario con injerto, en los cuales el exceso de Lp(a) puede estar asociado a una estenosis del injerto.

Los niveles de Lp(a) varían en los diferentes grupos étnicos. Los africanos o las personas con ascendencia africana generalmente tienen niveles más altos que los caucásicos y los asiáticos, mientras que los americanos nativos tienen niveles más bajos que los caucásicos.

Los niveles en suero de lipoproteína (a) [Lp (a)] principalmente se determinan genéticamente. En las familias de ascendencia europea sin hipercolesterolemia familiar, con niveles mayores de 90 por ciento de la variabilidad en la Lp (a) pueden ser explicados por los polimorfismos en la apolipoproteína (a) [apo (a)] locus del gen (isoformas), también referido como el gen LPA (en línea Herencia Mendeliana en el Hombre [MIM] 152200). Un polimorfismo LPA importante es el tipo 2 polimorfismo de tamaño kringle IV, lo que resulta en un gran número de isoformas de diferente tamaño de apo (a). Existe una fuerte relación inversa entre el tamaño de la apo (a) isoformas y las concentraciones Lp (a). Una proporción significativa (30 a 60 por ciento) de la variación en la población en Lp (a) se justifica por este polimorfismo. (3)

Se ha demostrado que la terapia de reemplazo hormonal a base de estrógenos en mujeres post-menopáusicas reduce la lipoproteína(a) en un 25%, mientras que el ácido nicotínico, utilizado en hombres y mujeres en quienes el reemplazo de estrógenos está contraindicado, generalmente la reduce en un 35%.

La razón fundamental detrás de la cuantificación de la Lp(a) en un contexto clínico es hacer más agresiva la terapia. Estudios recientes han determinado que las mediciones de Lp(a) son muy útiles en la evaluación de pacientes con enfermedad de la arteria coronaria establecida, con una historia familiar de enfermedad cardíaca coronaria prematura, en pacientes con elevaciones del C-LDL y dos o más factores de riesgo, así como en pacientes que tenido una angioplastia coronaria (5,6).

Los niveles lipoproteína (a) constituyen un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular, sobre todo en personas con niveles elevados de colesterol de baja densidad de lipoproteínas. Los candidatos a la lipoproteína (a) de selección incluyen los pacientes con hipercolesterolemia familiar, las personas con antecedentes personales o familiares de enfermedad cardiovascular prematura, o aquellos con eventos cardiovasculares recurrentes a pesar del tratamiento con estatinas. Mientras que la niacina es el agente farmacológico más eficaz para la reducción de Lp (a) los niveles, el primer paso debe ser para disminuir el riesgo debido a la Lp (a) por la reducción de LDL-C por debajo de 2,0 mmol / L con una estatina. (7)

Como se puede ver, la Lp(a) presenta una serie de peculiaridades, pero quizá por eso, merece una atención especial por parte de la comunidad médico-científica. Hasta la fecha, su cuantificación no está generalmente incluida en los estudios de diagnóstico de pacientes con riesgo cardiovascular. Siendo un factor de riesgo, parece necesario implementar dichas analíticas, así como determinar posibles dianas terapéuticas para reducir los niveles plasmáticos de Lp(a) en pacientes con concentraciones elevadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Danesh, J., Collins, R. & Peto, R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000, 102:1082-1085.
2. Nordestgaard, B. G. et al. Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur. Heart J.* 2010, 31:2844-2853.
3. Boerwinkle E, Leffert CC et al. Apo (a) gen accounts for greater than 90% of the variation in plasma Lp(a) concentrations. *J. Clin. Invest.* 1992, 90:52-60.
4. Jenner, J. L. et al. Effects of age, sex, and menopausal status on plasma lipoprotein(a) levels. The Framingham Offspring Study. *Circulation* 1993, 87:1135-1141.
5. Ariyo AA, Thach C y Tracy R. Lipoproteína A, Enfermedad Vascular y Mortalidad en ancianos. *New England Journal of Medicine* Nov 2003 349(22):2108-2115.
6. Genest J, Libby P. Lipoprotein disorders and cardiovascular disease. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, eds. *Genest J, Libby P. Lipoprotein disorders and cardiovascular disease.* In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2011: chap 47.
7. Saeedi Ramesh, LI Min Li, Frohlich Jiri. Lipoprotein(a): Why is it important? *BCM J.* 2014, 56 (4):180-182

Ana Aramburu Carmona
Universidad de Zaragoza (España)
Email: aarambur@gmail.com