



- ◆ Trabajo realizado por el equipo de la Biblioteca Digital de CEU-Universidad San Pablo
- ◆ Me comprometo a utilizar esta copia privada sin finalidad lucrativa, para fines de investigación y docencia, de acuerdo con el art. 37 de la M.T.R.L.P.I. (Modificación del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual del 7 julio del 2006)

Metabolismo y fisiopatología de la lipoproteína (a)

Herrera, E.; Alvarez, J. J., y Lasunción, M. A.

Resumen

El interés actual por la Lp(a) deriva de su reconocimiento como factor de riesgo cardiovascular independiente. La Lp(a) interfiere en el proceso fibrinolítico debido a su homología con el plasminógeno. A su vez, después de ser modificada (por oxidación o unión a proteoglicanos), la Lp(a) es captada por los macrófagos, transformándose en células espumosas. Ambos aspectos contribuyen activamente al papel de la Lp(a) en el desarrollo de la placa ateromatosa.

Los niveles de Lp(a) en plasma varían mucho en la población, pero permanecen muy estables en un mismo individuo, debido a la importante influencia del factor genético. Hay situaciones, sin embargo, en que esos niveles se modifican: aumentan en episodios cardiovasculares agudos, en el embarazo, la diabetes y determinados tipos de dietas; disminuyen con el alcohol y con esteroides anabolizantes.

Los fármacos hipolipemiantes son ineficaces para reducir los niveles de Lp(a), mientras que la LDL-aféresis produce efectos muy pronunciados.

Introducción

Es bien conocido que valores elevados de colesterol en plasma constituyen un riesgo importante para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, pero esta aterogenicidad del colesterol depende de su distribución en las distintas lipoproteínas circulantes. Así, una elevación del colesterol en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y una reducción del colesterol asociado a las lipoproteínas de alta densidad (HDL), se correlacionan positivamente con una elevación del riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular (1). Recientemente se ha despertado un especial interés en la lipoproteína (a) (Lp(a)) como una partícula lipoproteica que presenta implicaciones tanto aterogénicas como trombogénicas (2-4).

La Lp(a) fue descubierta por Kare Berg, de la Universidad de Oslo, en 1963 (5), cuando investigaba por métodos inmunológicos la heterogeneidad de las beta-lipoproteínas plasmáticas. Observó que anticuerpos heterólogos de conejo obtenidos frente a beta-lipoproteínas procedentes de distintos sujetos ligaban a un tipo de esas lipoproteínas que estaba presente sólo en un tercio de las muestras. Dió el nombre de Lp(a) a esa partícula, estudiando posteriormente sus características genéticas y su relación con el desarrollo de aterosclerosis (6).

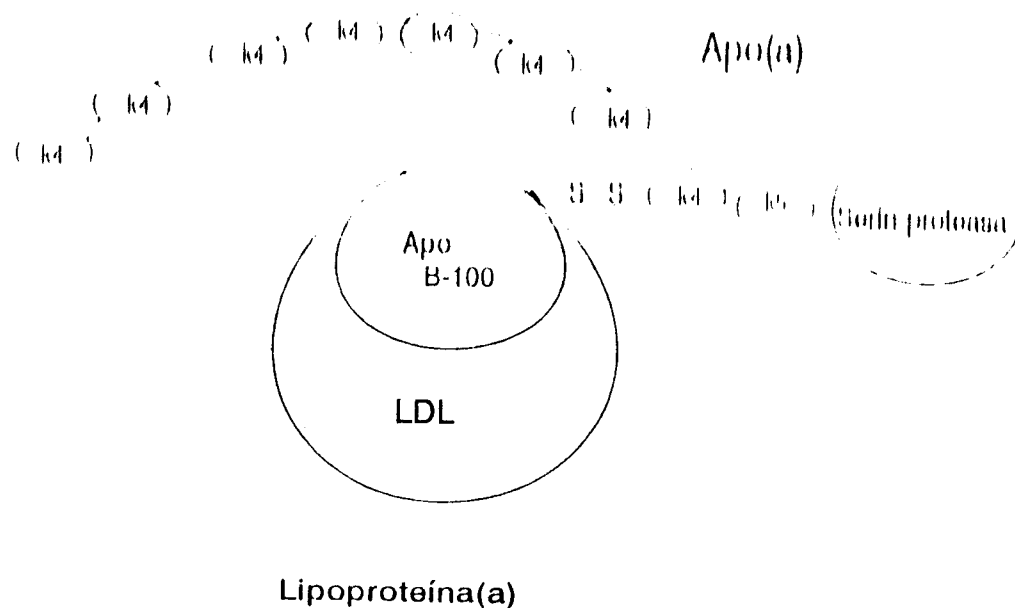


Fig. 1. Esquema de la estructura de la lipoproteína(a), constituida por una partícula de LDL asociada mediante un puente disulfuro a una molécula de apoproteína(a).

Aunque ya en los años 70 estaba caracterizada la Lp(a), durante casi dos décadas se le ha dado poca importancia. Muchos estudios mostraron la asociación entre las concentraciones plasmáticas de Lp(a) y las enfermedades cardiovasculares, pero el interés por esta lipoproteína no se ha intensificado hasta muy recientemente, cuando se ha demostrado la homología de la apo(a) con el plasminógeno y su consecuente interferencia en el proceso fibrinolítico (7, 8).

Características estructurales y fisicoquímicas de la Lp (a) humana

Como se muestra en la figura 1, la Lp(a) está constituida por la asociación de una LDL y una nueva apoproteína, la apo(a). La unión se realiza mediante un puente disulfuro entre la apo(a) y la apo B-100 (9), no descartándose la posibilidad de que pueda haber varias moléculas de apo(a) por cada apo B-100.

Esta estructura justifica la similitud de las características fisicoquímicas con la LDL, aunque como se muestra en la

TABLA I

Comparación de las características fisicoquímicas de la Lp(a) y LDL humanas

	Lp(a)	LDL
Densidad (Kg/L)	1,04-1,11	1,019-1,063
Peso molecular ($\times 10^6$)	3,1-3,8	2,5-3,9
Movilidad electrofor	pre- β	
Proteína	apoB-100 + apo(a)	apoB-100
Composición (%):		
Proteína	26,0-35,7	20,7
Col Esterificado	30	41
Col. libre	7	9
Triglicéridos	7	6
Fosfolípidos	21	26

tabla I, existen algunas diferencias que conviene resaltar. La densidad de la Lp(a) abarca un rango superior al de la LDL, de forma que, como comentaremos más abajo, cuando se separa por ultracentrifugación, la Lp(a) se solapa tanto con la fracción correspondiente a las LDL como a las HDL, en particular las HDL₂. De acuerdo con su estructura, el peso molecular mas pequeño de la Lp(a) es superior al correspondiente de las LDL (tabla I). La movilidad elec-

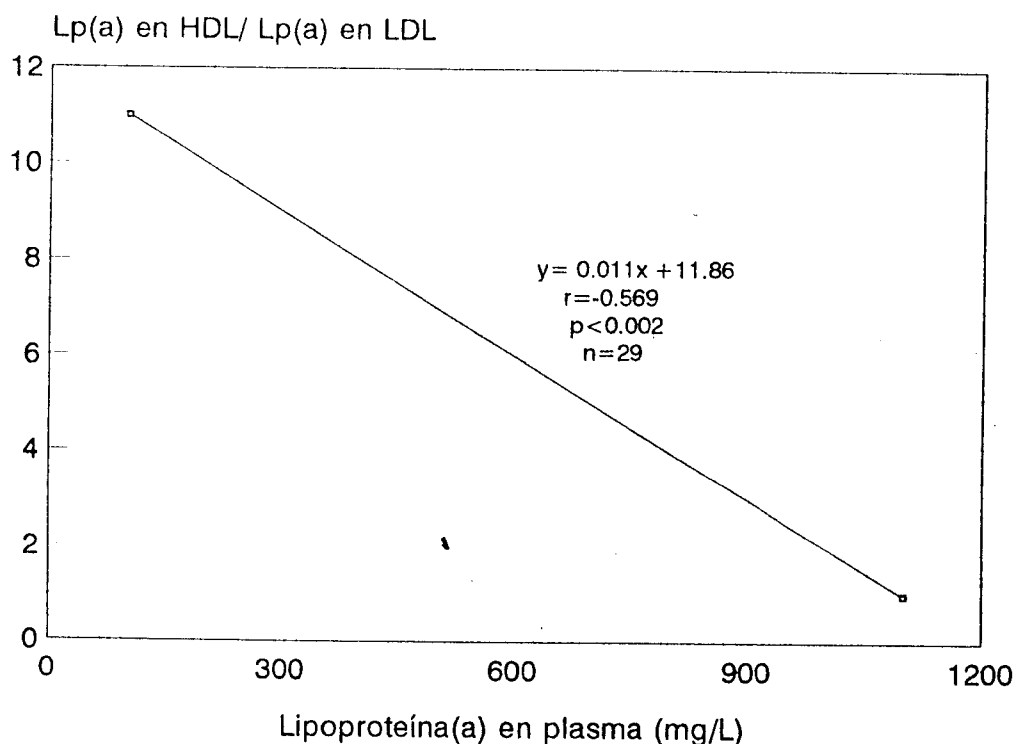


Fig. 2. Correlación entre el cociente de la Lp(a) presente en la fracción de HDL ($d=1,063-1,21$) y en la fracción de LDL ($d=1,006-1,063$) separadas por ultracentrifugación, y la concentración total de Lp(a) en plasma en diversos sujetos.

troforética de la Lp(a) en gel de agarosa es pre- β , como las VLDL, por lo que en electroforesis de plasma entero se solapan ambas partículas. Esto hizo que la Lp(a) recibiera también la denominación de lipoproteína pre- β oculta (sinking pre- β) (10). Mientras que en las LDL, la única proteína presente es la apo B-100, la Lp(a) contiene tanto apo B-100 como apo (a), e incluso recientemente se ha demostrado que existen partículas de Lp(a), en particular las que son ricas en triglicéridos, que contienen también apos C y E (11). De acuerdo con esto, el contenido proporcional de proteínas es superior en la Lp(a) que en las LDL, mientras que el contenido lipídico es bastante similar en ambas lipoproteínas (tabla I); particularmente si se corrige por la diferencia en proteínas.

Ese solapamiento de densidades de la Lp(a) entre LDL y HDL hace que cuando se realiza una separación de las lipoproteínas circulantes por ultracentrifugación, la Lp(a) se encuentre

contaminando las fracciones correspondientes. Así, en estudios previos que realizamos en el plasma de pacientes que abarcaban un amplio margen de concentraciones de Lp(a), observamos que esta lipoproteína se presentaba en las fracciones separadas por ultracentrifugación, tanto correspondientes a las LDL como a las HDL. De hecho, como se muestra en la figura 2, cuando se determina el cociente de concentraciones de Lp(a) presente en la fracción de densidad correspondiente a HDL (1,063-1,21) y la presente en la fracción de las LDL (1,006-1,063), y se relaciona con la concentración total de Lp(a) en plasma, se observa una progresiva disminución, que resulta ser lineal y altamente significativa ($p < 0,001$).

Estos resultados muestran, por un lado, la necesidad de tener en cuenta la presencia variable de Lp(a) en las distintas fracciones lipoproteicas separadas por ultracentrifugación, a la hora de cuantificar las concentraciones de

colesterol en ellas. Y por otro lado, la progresiva disminución de Lp(a) en la fracción de alta densidad (1,063-1,21) en beneficio de un incremento en la fracción de densidad mas baja (1,006-1,063), a medida que los niveles de ella son más altos. Ello indica que la densidad de la Lp(a) es menor cuanto mayor concentración de ella hay en sangre, lo cual concuerda con la conocida correlación inversa entre el tamaño molecular de la apo(a) y las concentraciones de Lp(a) circulantes (12, 13).

Estructura de la apo(a)

La apo(a) es una proteína altamente glicosilada (28% de su peso), con numerosos restos de ác. N-acetilneuramínico (14) y peso molecular variable (desde 400 hasta 800 kD, aunque se han descrito isoformas de hasta 200 kD), el cual se ha demostrado que es controlado genéticamente (15).

La clonación de la apo (a) ha permitido establecer su secuencia de aminoácidos a partir de la secuencia de bases de su cDNA. El análisis de esta secuencia ha demostrado que posee una alta homología con el plasminógeno (16, 17). En la tabla II se especifican las principales características estructurales de la apo(a) y su comparación

con las del plasminógeno. Para mayor claridad, comenzaremos analizando las del plasminógeno. Es una proteína de 92 kD de peso molecular, formada por 790 aminoácidos, que se distribuyen en varios dominios o regiones a lo largo de su estructura: una región de 78 aminoácidos en el extremo N-terminal, que es escindida por la plasmina para iniciar el proceso de activación del plasminógeno; 5 regiones muy compactas y de estructura distinta entre sí, con 3 pliegues y 80-90 aminoácidos cada una, que son ricas en cisteínas que forman 3 puentes disulfuro, y que reciben el nombre de "kringles" (por su parecido a la galleta danesa del mismo nombre); una región globular, correspondiente al terminal carboxílico, que contiene la triada catalítica (Hys, Asp, Ser). La conexión entre la secuencia de los 5 kringles y el dominio de la serín-proteasa tiene lugar mediante el denominado "sitio de activación", formado por dos aminoácidos (Arg₅₆₁-Val₅₆₂). La escisión proteolítica de estos dos aminoácidos por acción de los activadores tisulares del plasminógeno permite la transformación de este zimógeno en la plasmina.

Como se ha revisado recientemente (18), aparte de las características ya indicadas de la apo(a), esta proteína contiene múltiples copias (13 a 37) de un kringle que comparte un 61-75% de homología con el kringle 4 del plasminógeno, las cuales van seguidas de una copia única del kringle 5 del plasminógeno y el dominio de la serín-proteasa, que poseen una homología del 94% con el plasminógeno. Así, la apo(a) posee la misma triada catalítica que el plasminógeno, mientras que los dos aminoácidos del "sitio de activación" han sido sustituidos por los aminoácidos Ser e Ile (tabla II), lo que le impide ser escindido por los activadores tisulares del plasminógeno y así poderse convertir en una molécula comparable a la plasmina.

El gen de la apo(a) se localiza en el brazo largo del cromosoma 6 humano, adyacente al del plasminógeno (19). De hecho, estos dos genes parece que

TABLA II

Comparación de las características estructurales de la APO(a) y el plasminógeno

	Apo(a)	Plasminógeno
Peso molecular (x10 ³)	400-800	92
Nº Aminoácidos	3.600-7.200	790
Carbohidratos (%)	28	2
Kringle 1	-	1
Kringle 2	-	1
Kringle 3	-	1
Kringle 4	13-37	1
Kringle 5	1	1
Triada catalítica	+ (Ser-His-Asp)	+ (Ser-His-Asp)
Sitio de activación	- (Ser-Ile)	+ (Arg-Val)

proceden de un gen ancestral común, que se diversificaron hace unos 40 millones de años. En esa época se produjo una escisión entre los monos del Nuevo y el Viejo Mundo, lo que se ha interpretado como responsable de que la apo(a) sólo exista en los monos del Viejo Mundo, primates superiores y el hombre. Sin embargo, se ha encontrado Lp(a) en el erizo europeo, que también procede de la misma línea evolutiva que el hombre, aunque se separó de ella hace unos 80 millones de años, y ello deja en suspenso la historia evolutiva de la apo(a) hasta que se lleguen a clonar los genes de la apo(a) de diferentes especies (20).

Los kringles y el terminal de serín-proteasa con características estructurales similares a las de la apo(a) y el plasminógeno, también se presentan en otras proteínas de características funcionales relacionadas con el sistema de coagulación y fibrinolítico (protrombina, factores VTI, IX, X y XII, t-PA y el factor de crecimiento del hepatocito). Con todas ellas se ha llegado a establecer una especie de "árbol evolutivo" (20). De entre ellas, la de mayor tamaño, por presentar el mayor número de kringles, es la apo(a).

Lipoproteína (a), fibrinólisis y placa de ateroma

A pesar de su homología con el plasminógeno, como ya se ha comentado, la apo(a) no puede ser activada por los activadores tisulares del plasminógeno (t-PA) o la uroquinasa, y transformarse así en un agente fibrinolítico activo. Sin embargo, precisamente, por su similitud estructural con el plasminógeno, hay evidencias de que la Lp(a) se une a receptores del plasminógeno distribuidos en las células sanguíneas y en las del endotelio vascular (21). Por este mecanismo, evitando la unión del plasminógeno a sus receptores, la Lp(a) interfiere con la formación de plasmina, y consecuentemente produce una inhibición de la fibrinólisis. También, como resultado de esa homolo-

gía, la Lp(a) puede ligarse a fibrinógeno y a fibrina, inhibiendo así la unión del plasminógeno (22). A su vez, la internalización del trombo contribuye al depósito de la Lp(a) en la pared arterial (21).

La mayoría de esos estudios en los que se muestra el papel de la Lp(a) inhibiendo el proceso fibrinolítico se han realizado con preparaciones "in vitro", y recientemente también se ha conseguido en condiciones de "ex vivo" (23). A pesar de ello, aún no se han logrado evidencias de que el sistema funcione "in vivo". De hecho, en estudios epidemiológicos en población sana (24), o en pacientes con enfermedad coronaria (25), no se ha logrado demostrar una correlación entre la concentración plasmática de Lp(a) y distintos parámetros fibrinolíticos. A su vez, se ha demostrado que niveles altos de Lp(a) no influyen la eficiencia del tratamiento terapéutico en infartos con t-PA recombinante y uroquinasa de cadena simple (26, 27).

Aunque estos hallazgos son en cierto modo negativos, no descartan la posibilidad de una efectiva acción local en el sistema fibrinolítico, interfiriendo con el proceso de activación del mismo.

De hecho, se ha demostrado que la Lp(a) es un sustrato para la transglutaminasa tisular y para el factor XIII (28), uniéndose a ellos de la misma forma que lo hace a la fibronectina o la α 2-antiplasmina. De esta forma tienen lugar procesos de polimerización, con formación de complejos estables. Esta acción, junto con la competitividad por similitud molecular con diversos factores del proceso, hacen que la Lp(a) produzca otros efectos: interfiere en la activación de la plasmina por el t-PA (activador tisular de plasminógeno; incrementa la secreción del inhibidor del activador de plasminógeno (PAI) en las células endoteliales; se une a la tetractina alterando la propia función de la pared endotelial (29), e incluso se une a plaquetas por mediación de una proteína de 140 kD, la integrina (30), interfiriendo así en la agregación plaquetaria.

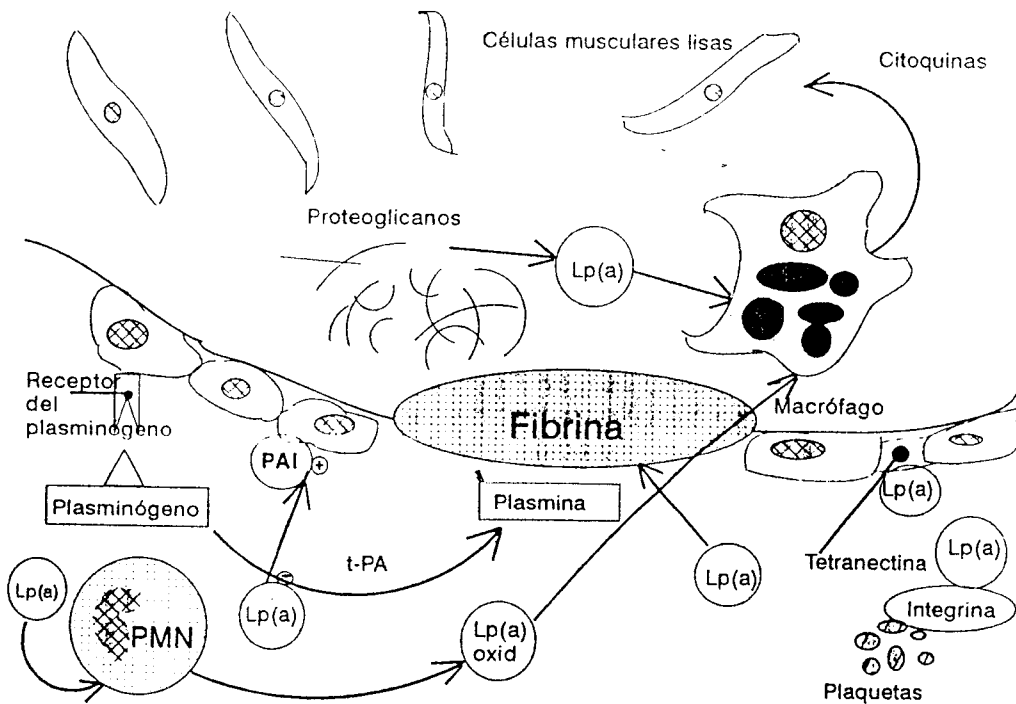


Fig. 3. Esquema de la patofisiología de la Lp(a). Ver texto para detalles.

La Lp(a) puede también participar en el desarrollo de la placa de ateroma por un proceso distinto. Es captada por macrófagos, lo que hace preferentemente a través del receptor "scavenger", después de ser modificada. Esa modificación puede llevarse a cabo bien tras la formación de complejos de la Lp(a) con proteoglicanos (31), o después de ser oxidada (32). De hecho, la Lp(a) es oxidada por sistemas como los presentes en granulocitos, aunque más lentamente que las LDL debido a su mayor contenido en ácido siálico. La captación de Lp(a) por macrófagos hace que estos se transformen en células espumosas, y que de ellos se liberen citoquinas (29), que sirven como quimiotácticos y mitogénicos para las células de la musculatura lisa de la pared del vaso.

En la figura 3 se resumen los aspectos más relevantes de esta patofisiología de la Lp(a). Su inmovilización celular y su captación por macrófagos produce el acúmulo de lípidos en la pared

arterial, lo que junto a sus efectos inhibiendo los procesos fibrinolíticos, contribuye a desencadenar el desarrollo de la placa de ateroma.

Metabolismo y fisiología de la Lp(a)

Poco se conoce todavía sobre el metabolismo de la Lp(a), debido principalmente a que hasta hace escasos años no se disponía de anticuerpos específicos para ella y a las dificultades en separarla de las otras lipoproteínas.

Se piensa que se sintetiza fundamentalmente en hígado (33), ya que mediante análisis de "northern blots" se ha encontrado mRNA de apo(a) en este órgano, y situaciones de daño hepático se han asociado con niveles bajos de Lp(a). No se conoce aún el lugar donde se produce la formación del complejo apoB-100-apo(a) ni cómo o dónde se asocia a lípidos y su secreción. Sin embargo, se ha demostrado

que hepatocitos aislados de mono segregan Lp(a) (34), por lo que podría admitirse que del hígado se segregan directamente partículas de LDL que llevan asociada apo(a). Esto, sin embargo, no permite explicar la procedencia de Lp(a) ricas en triglicéridos. A su vez, también se ha demostrado la presencia de mRNA de apo(a) en cerebro y testículos, en los cuales no hay mRNA de apoB, y se sugiere que en estos tejidos la apo(a) podría participar de una forma independiente de la partícula Lp(a).

Tampoco se conoce con precisión el mecanismo de la eliminación de Lp(a) del plasma. Una vía de eliminación podría ser a través del receptor LDL. De hecho, la Lp(a) puede interactuar con el receptor LDL, y esto se ha utilizado para explicar el que individuos con defectos en el receptor LDL (heterocigotos de hipercolesterolemia familiar) presentaban unos niveles elevados de Lp(a) (35). Sin embargo, el tiempo de residencia de la Lp(a) en el plasma de pacientes con deficiencia en este receptor es similar que en los controles (36), y se ha demostrado que los receptores LDL en tejidos periféricos ligan a la Lp(a) con una afinidad inferior al 70% que a la LDL, por lo que es difícil admitir que sea este el mecanismo por el que la Lp(a) desaparece de la circulación.

Otra posibilidad de eliminación de la Lp(a) podría ser a través de su internalización en macrófagos. Ya hemos comentado que el receptor "scavenger" del macrófago reconoce con cierta afinidad la Lp(a), en particular las oxidadas (32) o las modificadas por proteoglicanos (37, 38), pero tampoco esta vía puede dar cuenta de la degradación de toda la Lp(a) del plasma.

Una posibilidad es que la apo(a) se disocie de la apoB-100, quedando una LDL que se metabolizaría normalmente, pero el lugar de degradación de la apo(a) se desconoce.

En cuanto al papel fisiológico de la Lp(a) tampoco lo conocemos. Su presencia al nivel superior de la escala evolutiva hace pensar que su función sea algo más positiva que el ser un

factor de riesgo aterogénico. En el apartado siguiente se analizará cómo varían los niveles de Lp(a) en distintas situaciones, y veremos que se mantienen muy estables en un mismo individuo. Sin embargo, se conocen situaciones de daño tisular, como tras episodios de "angina pectoris inestable" en las que los niveles de Lp(a) cambian de forma transitoria (39), comportándose como un reactante de fase aguda. Esto ha hecho sugerir que la Lp(a) podría contribuir a la reparación tisular tras la agresión. De hecho, Brown y Goldstein (40) han sugerido que la Lp(a) podría representar un mecanismo para transportar LDL a las zonas de reparación de la pared arterial, para aportar colesterol a los fibroblastos y permitir así su proliferación: cabe la posibilidad de que allí se disocie la apo(a) y ésta sea catabolizada por las células del entorno, aunque esto requiere de posteriores investigaciones para su confirmación.

Niveles de Lp (a) en plasma

Aunque una de las funciones de la Lp(a) podría ser realmente el restablecer la integridad celular y extracelular tras la agresión, estamos aún lejos de conocer su verdadero papel fisiológico. Una forma de irnos aproximando a ello es el determinar cómo se modulan sus niveles en plasma, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas.

Son diversos los factores que potencialmente son capaces de afectar los niveles de Lp(a) en plasma (fig. 4): genéticos, no genéticos, y el propio metabolismo de la Lp(a). De todos ellos se cree que el principal determinante de su concentración es su polimorfismo genético. Como ya hemos indicado antes, los isoformas de apo(a) pueden presentar pesos moleculares muy diversos, aunque en el plasma de un mismo individuo se encuentran sólo 1 ó 2 isoformas. Se ha demostrado a su vez que los pesos moleculares de esos isoformas se relacionan de forma inversa con los niveles circulantes de

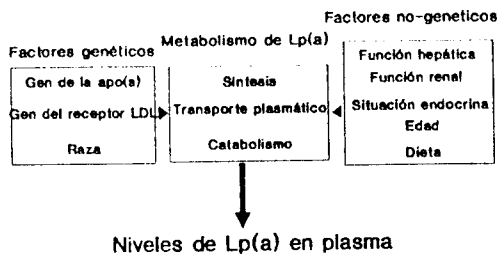


Fig. 4. Modulación de los niveles de Lp(a) en plasma.

Lp(a), y todo esto ha llevado a proponer que los factores genéticos llegan a contribuir hasta cerca de un 90% a los niveles de Lp(a) en plasma, dejando sólo un 10% para factores ambientales (41). Esto coincide con que la concentración plasmática de Lp(a) es baja al nacimiento y aumenta a los pocos días después, para permanecer prácticamente estable con la edad, tanto en el hombre como en la mujer.

La concentración de Lp(a) en la población presenta una distribución muy sesgada. Como se muestra en la figura 5, en una amplia muestra de la población laboral del Hospital Ramón y Cajal (659 sujetos, de los que 464 eran mujeres y 195 varones, con edades comprendidas entre 22 y 65 años) nosotros hemos encontrado que alrededor del 75% presentan una concentración de Lp(a) inferior a 30 mg/dl. Se identifican individuos con niveles de Lp(a) prácticamente indetectables, mientras que otros tienen valores mucho más altos. La mediana de esta distribución se sitúa en torno a 12 mg/dl de Lp(a), y no se observaron diferencias entre hombres y mujeres ni entre sujetos jóvenes y de edad avanzada. Sin embargo, en sujetos con afectación cardíaca aguda (infarto agudo de miocardio) o con afectación crónica (angina pectoris), la concentración circulante de Lp(a) resultó estar significativamente elevada con relación a sujetos sanos, de la misma edad (25).

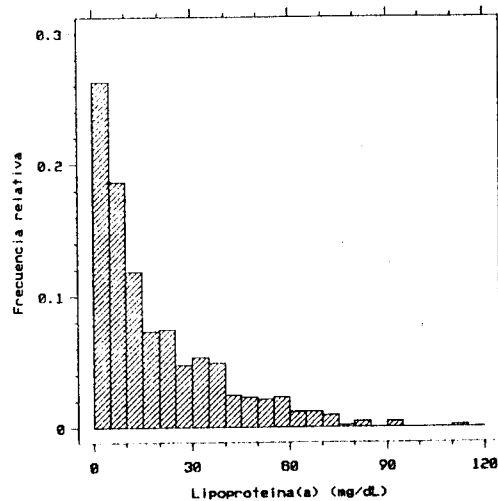


Fig. 5. Distribución de frecuencia relativa de niveles de Lp(a) en una muestra (659 sujetos) de la población laboral del Hospital Ramón y Cajal de Madrid.

Variaciones de los niveles plasmáticos de Lp(a) en un mismo individuo

A pesar de la importante dependencia de los factores genéticos que se ha atribuido de los niveles de Lp(a), hay situaciones fisiológicas o patológicas en las que varían los niveles de Lp(a) en un mismo individuo.

En la mujer, tras el climaterio, se ha descrito que hay una tendencia a aumentar los niveles de Lp(a) (42). También se ha descrito que los niveles de Lp(a) tienden a estar elevados en pacientes diabéticos, y aunque el efecto no parece relacionarse con el grado de control metabólico de los mismos (43), sus niveles aumentan con el grado de nefropatía (44).

A lo largo de la gestación se produce también un aumento de los niveles circulantes de Lp(a) (45, 46), y nosotros hemos observado recientemente que este efecto es menor cuando se trata de mujeres diabéticas (datos sin publicar).

Dado el desconocimiento que aún se tiene sobre el metabolismo de la Lp(a), no nos encontramos aún en condiciones para poder interpretar la razón de esos cambios. En base a estudios de

"turnover", se cree que los niveles de Lp(a) en sangre vienen determinados más por su síntesis que por su aclaramiento, por lo que ese incremento de Lp(a) que se observa en la gestante podría estar producido por una mayor producción hepática de esta partícula. De hecho, con la gestación sabemos que se produce un aumento exagerado de la producción hepática de VLDL, en parte debido al aumento de estrógenos (47), y no resulta chocante pensar que ese aumento de síntesis de apo B vaya también acompañado con el de la apo(a) y la mayor producción de Lp(a). Realmente, el aumento de estrógenos con la gestación sabemos que es menor en las mujeres diabéticas que en las controles (48), por lo que ello podría también contribuir al menor efecto de la gestación sobre los niveles de Lp(a) que se observa en las diabéticas.

Los niveles de Lp(a) también llegan a modificarse con la dieta, habiéndose demostrado que en sujetos sometidos durante 3 semanas a una dieta rica en ácido eláidico, se produce un aumento significativo de los niveles de Lp(a) con relación a cuando ellos mismos estaban sometidos a la dieta habitual; también se produce un efecto similar con dieta rica en ácido palmítico, mientras que con dieta enriquecida en ácido oleico se normalizan los niveles (49). Es interesante recordar que el ácido eláidico es la forma trans del ácido oleico, que normalmente se produce en procesos de hidrogenación como los que se utilizan en la preparación de margarinas.

La ingestión de alcohol también modifica los niveles de Lp(a). Se ha demostrado que dosis altas de alcohol llegan a disminuir hasta en un 30% los niveles de Lp(a), aunque en tratamientos prolongados se produce un efecto de rebote (50). A su vez, la abstinencia de alcohol en sujetos alcohólicos hipercolesterolémicos produce un incremento de los niveles de Lp(a) (51). No se conoce el mecanismo por el que se produce este efecto del etanol, aunque se ha sugerido la posibilidad de que sea a nivel de la síntesis de Lp(a). El efecto reductor del etanol podría rom-

per el puente disulfuro de la apo(a) y la apoB-100, inhibiendo así el ensamblaje de la partícula de Lp(a).

Efecto de fármacos sobre los niveles de Lp(a)

Aunque no se dispone aún de ninguna evidencia que asegure el beneficio de una reducción en la concentración plasmática de Lp(a) en el desarrollo o manifestación de la arteriosclerosis, existe lógicamente interés en encontrar medios para reducir los niveles elevados de Lp(a). Desgraciadamente, los agentes hipolipemiantes más comunes resultan ser ineficaces en producir este efecto.

La niacina sola o en combinación con la neomicina logra reducir hasta un 30% los niveles de Lp(a) (52), pero ya se conocen las dificultades para tolerar este tratamiento. Sin embargo, otros hipolipemiantes, como las resinas, el probucol, los fibratos, e incluso los inhibidores de la HMG-Co reductasa, son ineficaces ante la Lp(a). La N-acetilcisteína se describió inicialmente que disminuía drásticamente (en más de un 50%) la concentración plasmática de Lp(a), postulándose que este agente reductor impedía la formación del puente disulfuro entre la apo(a) y la apoB-100 (53, 54). Sin embargo, este efecto no se ha podido reproducir y, de hecho, podrá ser un artefacto dado que la N-acetilcisteína interfiere en los ensayos de la Lp(a) (55).

En mujeres postmenopáusicas con osteoporosis se observó ya en 1984 que un esteroide anabolizante, el stanozolol, disminuía intensamente la concentración de Lp(a) (56), y más recientemente se ha demostrado también que esteroides anabolizantes llegan a producir reducciones de Lp(a) de hasta un 80% (57). Estos agentes producen otros efectos sobre el metabolismo de las lipoproteínas, y su farmacodinamia no está aún bien establecida, por lo que no pueden ser utilizados terapéuticamente para reducir los niveles de Lp(a), salvo en situaciones extremas. Este es el caso, por ejemplo, de

un hombre con hipercolesterolemia familiar y cáncer de próstata, que tuvo que recibir tratamiento con estrógenos, lo que le produjo un descenso muy pronunciado de los niveles de Lp(a) (58). No se sabe, sin embargo, si este efecto es producido por cambio en el catabolismo de la Lp(a) o en su síntesis.

El único tratamiento disponible totalmente eficaz para reducir los niveles de Lp(a) es la LDL-aféresis (59). Utilizando un equipo de LDL-aféresis con columnas de sulfato de dextrano, nosotros hemos observado recientemente que la Lp(a) del plasma es retenida por esa resina con la misma eficacia que lo son las LDL, llegando a producir reducciones de hasta un 85 de los valores basales (60). Este tratamiento es invasivo y costoso, por lo que sólo puede aplicarse a pacientes muy seleccionados, como los afectos de hipercolesterolemia familiar homocigótica y otros hiperlipémicos con alto riesgo cardiovascular que no respondan a otros tratamientos habituales.

Hay que tener en cuenta que hay muchos sujetos con niveles altos de Lp(a) que nunca desarrollan enfermedad cardiovascular, como ocurre incluso en algunas poblaciones donde otros factores de riesgo son bajos. Por ello, y dadas las dificultades que aún existen para reducir los niveles de Lp(a), los individuos con niveles altos de esta lipoproteína deben controlar los otros factores de riesgo conocidos y modificables (LDL-colesterol, tabaquismo, hipertensión y obesidad).

Agradecimientos

El presente trabajo se ha realizado con ayuda del Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (# 92/0407) y de la Fundación Ramón Areces.

Bibliografía

1. Study Group, European Atherosclerosis Society. *Strategies for the prevention of coronary heart disease: A policy statement of the European Atherogenesis Society.* Eur. Heart J., 1987; 8:77-88.
2. ARMSTRONG, V. W.; CREMER, P.; EBERLE, E.: *The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis.* Atherosclerosis 1986; 62:249-257.
3. DAHLEN, G. H.; GUYTON, J. R.; ATTAR, M.; FARMER, J. A.; KAUTZ, J. A.; GOTTO, A. M.: *Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography.* Circulation, 1986; 74:758-765.
4. KOSTNER, G. M.; AVOGARO, P.; CAZZOLATO, G.; MARTH, E.; BITTOLOBON, G.; QUNICI, G. B.: *Lipoprotein Lp(a) and the risk for myocardial infarction.* Atherosclerosis, 1981; 38: 51-61.
5. BERG, K.: *A new serum system in man - The Lp system.* Acta Pathol. Microbiol. Scand., 1963; 59:369-382.
6. SCANU, A.; LAWN, R.; BERG, K.: *Lipoprotein(a) and atherosclerosis.* Ann. Intern. Med., 1991; 115:209-218.
7. SCOTT, J.: *Lipoprotein(a): thrombogenesis linked to atherogenesis at last?* Nature, 1989; 341:22-23.
8. BILHEIMER, D.; LOSCALZO, J.: *Cardiovascular disease: hyperlipidemia and coagulation.* Current Opin. Lipid., 1992; 3:253-256.
9. SOMMER, A.; GORGES, R.; KOSTNER, G. M.; PALTAUF, F.; HERMETTER, A.: *Sulfhydryl-selective fluorescence labeling of lipoprotein(a) reveals evidence for one single disulfide linkage between apoproteins (a) and B-100.* Biochemistry, 1991; 30:11245-11249.
10. ALBERS, J. J.; CABANA, V. G.; WARRICK, G. R.; HAZZAR, W. R.: *Lp(a) lipoprotein: relationship to sinking pre-lipoprotein, hyperlipoproteinemia and apolipoprotein B.* Metabolism, 1975; 24:1047-1054.
11. BARD, J. M.; DELATTRE-LESTAVEL, S.; CLAVEY, V.; PONT, P.; DERUDAS, B.; PARRA, H. J.; FRUCHART, J. CH.: *Isolation and characterization of two sub-species of Lp(a), one containing apo E and one free of apo E.* Biochim Biophys. Acta, 1992; 1127:124-130.

12. GUABATZ, J. W.; GHANEM, K. I.; GUEVARA, J.; NAVA, M. L.; PATSCH, W.; MORRISSETT, J. D.: Polymorphic forms of human apolipoprotein(a): inheritance and relationship of their molecular weights to plasma levels of lipoprotein(a). *J. Lipid Res.*, 1990; 31:603-613.
13. LACKNER, C.; BOERWINKLE, E.; LEFFERT, C. C.; RAHMIG, T.; HOBBS, H. H.: Molecular basis of apolipoprotein isoform size heterogeneity as revealed by pulsed-field gel electrophoresis. *J. Clin. Invest.*, 1991; 87:2077-2086.
14. GAUBATZ, J. W.; HEIDEMAN, C.; GOTTO, A. M.; MORRISSETT, J. D.: Human plasma lipoprotein(a) structural properties. *J. Biol. Chem.*, 1983; 258:4582-4584.
15. UTTERMANN, G.; MENZEL, H. J.; KRAFT, H. G.; DUBA, H. C.; KEMMLER, H. G.; SEITZ, C.: Lp(a) glycoprotein phenotypes: Inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma. *J. Clin. Invest.*, 1987; 80:458-465.
16. EATON, D. L.; FLESS, G. M.; KOHR, W. J.; MCLEAN, J. W.; XU, Q. T.; MILLER, C. G.; LAWN, R. M.; SCANU, A. M.: Partial amino acid sequence of apolipoprotein (a) shows that it is homologous to plasminogen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1987; 84:3224-3228.
17. MCLEAN, J. W.; TOMLINSON, J. E.; KUANG, W. J.; EATON, D. L.; CHEN, E. Y.; FLESS, G. M.; SCANU, A. M.; LAWN, R. M.: cDNA sequence of human apolipoprotein (a) is homologous to plasminogen. *Nature*, 1987; 300:132-137.
18. ROUY, D.; KOSCHINSKY, M. L.; FLEURY, V.; CHAPMAN, J.; ANGLISCANO, E.: Apolipoprotein(a) and plasminogen interactions with fibrin: a study with recombinant apolipoprotein(a) and isolated plasminogen fragments. *Biochemistry*, 1992; 31:6333-6339.
19. FRANK, S. L.; KLISAK, R. S.; SPARKES, R. S.; MOHANDAS, T.; TOMLINSON, J. E.; LAWN, R. M.; LUSIS, A. J.: The apolipoprotein(a) gene resides on human chromosome 6q26-27, in close proximity to the homologous gene for plasminogen. *Hum. Genet.*, 1988; 79:352-356.
20. LAWN, R.M.: Lipoproteína(a) en la enfermedad cardíaca. *Invest. Ciencia*, 1992; 191:14-21.
21. BEISEGEL, U.: Lipoprotein(a) in the arterial wall. *Curr. Opin. Lipid.*, 1991; 2:317-323.
22. HARPEL, P. C.; GORDON, B. R.; PARKER, T. S.: Plasmin catalyzes binding of lipoprotein(a) to immobilized fibrinogen and fibrin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1989; 86:3847-3851.
23. AZNAR, J.; ESTELLES, A.; BRETO, M.; ESPAÑA, F.; ALOS, T.: Euglobulin clot lysis induced by tissue-type plasminogen activator is reduced in subjects with increased levels of lipoprotein(a). *Throm. Res.*, 1992; 66:569-582.
24. HEINRICH, J.; SANDKAMP, M.; KOKOTT, R.; SCHULE, H.; ASSMANN, G.: Relationship of Lp(a) to variables of coagulation and fibrinolysis in a healthy population. *Clin. Chem.*, 1991; 37:1950-1954.
25. GARCIA FRADE, L. J.; ALVAREZ, J. J.; RAYO, I.; TORRADO, M. C.; LASUNCIÓN, M. A.; GARCIA AVELLO, A.; HERNANDEZ, A.; MARIN, E.: Fibrinolytic parameters and lipoprotein(a) levels in plasma of patients with coronary artery disease. *Throm. Res.*, 1991; 63:407-418.
26. HODENBERG, E.; KREUZER, J.; HAUTMANN, M.; NORDT, T.; KUBLER, W.; BODE, C.: Effects of Lp(a) on success rate of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 1991; 67:1349-1353.
27. TRANCHESI, B.; FILHO, R. S.; VINA-GRE, C.; CARAMELLI, B.; BARBOSA, V.; GEBARA, O.; BELLOTI, G.; PILEGGI, F.; MARANHÃO, R.: Lp(a) levels do not influence the outcome of rt-PA therapy in acute myocardial infarction. *Ann. Hematol.*, 1991; 62:141-142.
28. BORTH, W.; CHANG, V.; BISHOP, P.; HARPEL, P. C.: Lp(a) is a substrate for factor XIII and tissue transglutaminase. *J. Biol. Chem.*, 1991; 266, 18149-18153.
29. KOSTNER, G. M.; KREMLER, F.: Lipoprotein(a). *Curr. Opin. Lipid.*, 1992; 3:279-284.
30. MALLE, E.; SATTLER, W.; IBOVNIK, A.; STEINMETZ, A.; KOSTNER, G.: Binding of Lp(a) to human blood platelets. Abstract 58th EAS Congress Niza, 1992; 1122.
31. BEISEGEL, U.; NIENDORF, A.; WOLF, K.; REBLIN, T.; RATH, M.: Lipoprotein(a) in the arterial wall. *Eur. Heart J.*, 1990; 11 (suppl.E):174-183.
32. SATTLER, W.; KOSTNER, G. M.; WAEG, G.; ESTERBAUER, H.: Oxidation of lipoprotein(a): a comparison with low density lipoprotein. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1991; 81:65-74.

33. KRAFT, H. G.; MENZEL, H. J.; HOPPICHLER, F.; VOGEL, W.; UTERMANN, G.: Changes of apolipoprotein phenotypes caused by liver transplantation. *J. Clin. Invest.*, 1989; 83:137-142.
34. RAINWATER, D. L.; LANFORD, R. E.: Production of lipoprotein in primary baboon hepatocytes. *Biochim. Biophys. Acta*, 1989; 1003:30-35.
35. UTERMANN, G.; HOPPICHLER, F.; DIEPLINGER, H.; SEED, M.; THOMSON, G. R.; BOERWINKLE, E.: Defects in LDL receptor genes affect lipoprotein (a) levels. Multiplicative interaction of two gene loci associated with premature atherosclerosis. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*, 1989; 86:4171-4177.
36. KNIGHT, B. L.; PEROMBELON, Y. F. N.; SOUTAR, A. K.; WADE, D. P.; SEED, M.: Catabolism of lipoprotein(a) in familial hypercholesterolemic subjects. *Atherosclerosis*, 1991; 87:227-237.
37. BIHARI-VARGA, M.; GRUBER, E.; ROTHENEDER, M.; ZECHNER, R.; KOSTNER, G.: Interaction of lipoprotein(a) and low density lipoprotein with glycosaminoglycans from human aorta. *Arteriosclerosis*, 1988; 8:851-857.
38. KOSTNER, G. M.; BIHARI-VARGA, M.: Is the atherogenicity of Lp(a) caused by its reactivity with proteoglycans? *Eur. Heart J.*, 1990; 11 (suppl. E):184-189.
39. OSHIMA, S.; UCHIDA, K.; YASU, T.; UNO, K.; NONOGI, H.; HAZE, K.: Transient increase of plasma lipoprotein(a) in patients with unstable angina pectoris. *Arter. and Thromb.*, 1991; 11:1772-1777.
40. BROWN, M. S.; GOLDSTEIN, J.L.: Plasma lipoproteins: teaching old dogmas new tricks. *Nature*, 1987; 330:113-114.
41. BOERWINKLER, E.: Genetics of plasma lipoprotein(a) concentrations. *Curr. Opin. Lipid.*, 1992; 3:128-136.
42. SANDKAMP, M.; ASSMANN, G.: Lipoprotein(a) in PROCAM participants and young myocardial infarction survivors. En: *Lipoprotein(a): 25 years of progress*, A.M. Scanu, ed. Academic Press Inc., Nueva York, 1990; 183-204.
43. HAFFNER, S. M.; TUTTLE, K. R.; RAINWATER, D.L.: Lack of change of lipoprotein(a) concentration with improved glycaemic control in subjects with type II diabetes. *Metabolism*, 1992; 41:116-120.
44. TAKEGOSHI, T.; HABA, T.; HIRAI, J.; KITOHO, CH.; SAGA, T.; YAMAZAKI, Y.; MABUCHI, H.: Alterations of lipoprotein (a) in patients with diabetic nephropathy. *Atherosclerosis*, 1990; 83:99-100.
45. ZECHNER, R.; DESOYE, G.; SCHWEDITSCH, M. O.; PFEIFFER, K. P.; KOSTNER, G. M.: Fluctuations of plasma lipoprotein(a) concentrations during pregnancy and post partum. *Metabolism*, 1986; 35:333-336.
46. PANTEGHINI, M.; PAGANI, F.: Serum concentrations of lipoprotein(a) during normal pregnancy and postpartum. *Clin. Chem.*, 1991; 37:2009-2010.
47. KNOPP, R. H.; BONET, B.; LASUNCION, M. A.; HERRERA, E.: Lipoprotein metabolism in pregnancy. En "Perinatal Biochemistry", E. Herrera and R.H. Knopp, eds., CRC Press, Boca Raton, 1992; pgs. 19-51.
48. MONTELONGO, A.; LASUNCION, M. A.; PALLARDO, J. F.; HERRERA, E.: Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic women. *Diabetes*, 1992; 41:1651-1659.
49. NESTEL, P.; NOAKES, M.; BELLING, B.; MCARTHUR, R.; CLIFTON, P.; JANUS, E.; ABBEY, M.: Plasma lipoprotein lipid and Lp(a) changes with substitution of elaidic acid for oleic acid in the diet. *J. Lipid Res.*, 1992; 33:1029-1036.
50. VALIMEKI, M.; LATINEN, R.; YLIKAHRI, R.; EHNHOLM, C.; JAUHAINEN, M.; BARD, J. M.; FRUCHART, J. C.; TASKINEN, M. R.: The effect of moderate alcohol intake on serum apolipoprotein AI-containing lipoproteins and Lp(a). *Metabolism*, 1991; 40:1168-1172.
51. KERVINEN, K.; SAVOLAINEN, M. J.; KESÄNIEMI, A.: A rapid increase in lipoprotein(a) after ethanol withdrawal in alcoholic men. *Life Sc.*, 1991; 48:2183-2188.
52. GURAKAR, A.; HOEG, J. M.; KOSTNER, G.; PAPADOPOULOS, N. M.; BREWER, H. B.: Levels of lipoprotein(a) decline with neomycin and niacin treatment. *Atherosclerosis*, 1985; 57:293-301.
53. GAVISH, D.; ASHY, A.; ZENKER, G.: Raised serum lipoprotein(a) during treatment with lovastatin. *Lancet*, 1989; 334:911-912.
54. STALENHOF, A. F. H.; KROON, A. A.; DEMACKER, P. N. M.: N-acetylcysteine and lipoprotein(a). *Lancet*, 1991; 337:491
55. SCANU, A.M.: N-acetylcysteine and immunoreactivity of lipoprotein(a). *Lancet*, 1991; 337:1159.
56. ALBERS, J. J.; TAGGARTR, H. M.; APPLEBAUM-BOWDEN, D.; HAFFNER, S.;

- CHESNUT, CH. III.; HAZZARD, W. R.: Reduction of lecithin-cholesterol acyltransferase, apolipoprotein D and the Lp(a) lipoprotein with the anabolic steroid Stanozolol. *Biochim. Biophys. Acta*, 1984; 795:293-296.
57. CROOK, D.; SIDHU, M.; SEED, M.; O'DONNELL, M.; STEVENSON, J. C.: Lp(a) levels are reduced by danazolol, and anabolic steroid. *Atherosclerosis*, 1992; 92:41-47.
58. HIRAGA, T.; HARADA, K.; KOBAYASHI, T.; MURASE, T.: Reduction of serum lipoprotein(a) using estrogen in a man with familial hypercholesterolemia. *Jama*, 1992; 267:2328.
59. ARMSTRONG, V. W.; SCHLEEF, J.; THIERY, J.; MUCHE, R.; SCHUFF-WERNER, P.; EISENHAEUER, T.; SEIDEL, D.: Effect of HELP-LDL-apheresis on serum concentrations of human lipoprotein(a): kinetic analysis of the post-treatment return to baseline levels. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1990; 19:235-240.
60. LASUNCION, M. A.; TERUEL, KJ. L.; ALVAREZ, J. J.; GOMEZ-CORONADO, D.; ORTUÑO, J.; HERRERA, E.: Lipoproteína(a) en suero durante el tratamiento con aféresis de LDL en la hipercolesterolemia familiar homocigota. *Med. Clin.*, 1992; 99:541-544.