

Efecto del etofibrato de liberación sostenida en pacientes con concentraciones plasmáticas de lipoproteína(a) > 300 mg/l

A. Nasiff-Hadad^a, P. Ramos-Marín^a, R. Simón-Carballo^b, N. Cordero-Rojas^a, J. Soto^a, E. Meriño-Ibarra^a

^aGrupo de dislipidemias y aterosclerosis. Hospital Hermanos Ameijeiras. La Habana.

^bInstituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular. La Habana. Cuba.

Objetivos. Evaluar el efecto del etofibrato de liberación sostenida en las concentraciones de lipoproteína(a) [Lp(a)] plasmática en pacientes con concentraciones superiores a 300 mg/l después de 3 meses de dieta tipo etapa I del National Colesterol Education Program (NCEP).

Método. De un total de 112 pacientes examinados en la consulta externa de dislipidemias del Hospital Hermanos Ameijeiras, La Habana, se seleccionó a 20 pacientes (10 varones y 10 mujeres) que presentaron concentraciones séricas de Lp(a) superiores a 300 mg/l después de 3 meses de dieta hipolipemiante etapa I del NCEP. Se administró a los pacientes seleccionados etofibrato, 500 mg/día, durante 24 semanas. Se determinaron las concentraciones de colesterol y triglicéridos totales, de colesterol asociado a las lipoproteínas de baja (cLDL) y alta (cHDL) densidad y las de Lp(a) antes y a las 4, 12 y 24 semanas del tratamiento.

Resultados. Se observaron reducciones significativas de colesterol, triglicéridos y cLDL y aumentos de cHDL en cada tiempo analizado en relación con el valor basal. Las concentraciones séricas de Lp(a) se redujeron significativamente ($p < 0,01$) con la administración de etofibrato: 856 mg/l en situación basal, 617 mg/dl a la cuarta semana después del tratamiento, 594 mg/l a la 12.^a semana y 604 mg/l a la 24.^a semana. La reducción

ya fue significativa desde la cuarta semana de tratamiento y se mantuvo así hasta la 24.^a semana. En 4 de los 20 pacientes, cuyas concentraciones basales de Lp(a) fueron las más bajas de todo el grupo, se observó un aumento significativo ($p < 0,001$) de la Lp(a) en la semana 24 de tratamiento (desde 559 a 636 mg/l).

Conclusiones. El etofibrato de liberación retardada, a dosis de 500 mg/día, redujo las concentraciones de Lp(a) en más del 30%, en relación a su valor basal, después de 4 semanas de su administración y mantuvo esta tendencia durante las 24 semanas de control en los pacientes con las concentraciones más elevadas; en los pacientes con concentraciones más bajas (aunque superiores a 300 mg/l) se incrementó ligera, pero significativamente la Lp(a). Estos efectos del etofibrato en la concentración de Lp(a) no han sido descritos con anterioridad.

Palabras clave:
Lipoproteína(a). Etofibrato.

EXTENDED-RELEASE ETOFIBRATE: EFFECT IN PATIENTS WITH PLASMA Lp(a) CONCENTRATIONS > 300 mg/l

Objectives. To evaluate the effect of a sustained-release form of etofibrate on the lipoprotein(a) [Lp(a)] concentration in patients showing Lp(a) concentrations higher than 300 mg/l after a 3-month period of NCEP National Cholesterol Education Program (NCEP) step-I diet.

Correspondencia: Dr. Alfredo Nasiff-Hadad.
Hospital Hermanos Ameijeiras.
San Lázaro, 701. 10300 La Habana. Cuba.
Correo electrónico: nasiff@infomed.sld.cu

Methods. Among 112-screened patients, 20 (10 female and 10 male) were selected when their Lp(a) concentrations were higher than 300 mg/l after 3-month period on NCEP step type-I diet. All selected patients received etofibrate retard (500 mg/day) during 24 weeks. Total cholesterol and triglycerides and cholesterol associated to low (LDLc) and high density (HDLc) lipoproteins, as well as Lp(a) concentrations were measured before and after 4, 12 and 24 weeks of etofibrate therapy.

Results. Significant decrease respect to pretreatment values was observed for total cholesterol and triglyceride and for low (LDLc) and high (HDLc) cholesterol concentrations after etofibrate therapy. Lp(a) concentrations decreased significantly ($p < 0.01$) from 856 to 617 mg/l (after 4 weeks of etofibrate), 594 (after 12 weeks) and 604 (after 24 weeks). Significant reductions of Lp(a) occurred since week 4 of therapy. Four of the 20 treated patients, showed small, but significant ($p < 0.001$) increases (from 559 to 636 mg/l) of Lp(a) concentrations after etofibrate therapy; Lp(a) concentrations of these patients were the smallest among all the analyzed patients.

Conclusions. Extended-release etofibrate at a dose of 500 mg/day reduced Lp(a) concentrations in a 30% after 4-weeks of therapy; the effect of etofibrate on Lp(a) concentrations extended until the end of therapy (at 24th week of treatment). Etofibrate reduced Lp(a) concentrations in patients showing higher Lp(a) concentrations; however, in patients showing smallest increases of Lp(a) a light, but significant, increase of Lp(a) was observed. These effects of etofibrate on Lp(a) concentrations are described for the first time.

Key words:
Lipoprotein(a). Etofibrate.

Introducción

La lipoproteína(a) [Lp(a)], aislada por Berg en 1963¹, es una macromolécula formada por una lipoproteína de baja densidad (LDL) unida por puentes disulfuro a la apoproteína(a) [apo(a)], proteína sintetizada por el hígado y con similitud estructural al plasminógeno, con la que compite por sus sitios de unión con la fibrina, las células endoteliales y los macrófagos, y reduce su actividad fibrinolítica². Recientemente se ha demostrado, en

conejos transgénicos, que la Lp(a) favorece el desarrollo de la placa de ateroma posiblemente mediando la diferenciación y proliferación de las células musculares lisas^{3,4}.

Se ha demostrado que la Lp(a) es un factor de riesgo de cardiopatía isquémica independiente de otros constituyentes lipídicos y de otros factores de riesgo cardiovascular clásicos⁵⁻¹³. Asimismo se ha demostrado que las concentraciones plasmáticas de Lp(a) en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico¹⁴⁻¹⁸ y en pacientes con claudicación intermitente¹⁹⁻²¹ son mayores que en los sujetos no afectados por estas enfermedades.

Esta relación entre concentración plasmática de Lp(a) y un mayor riesgo de sufrir un evento agudo aterotrombótico²² explica el interés de hallar mecanismos capaces de reducir el aumento de las concentraciones plasmáticas. Las concentraciones plasmáticas de Lp(a) están determinadas genéticamente²³, hecho que podría justificar el escaso éxito alcanzado con los tratamientos dietéticos o farmacológicos para reducirlas. Diferentes tipos de dieta (baja en grasa, hipocalórica, vegetariana, con modificación de la composición de ácidos grasos) no han mostrado resultados satisfactorios en la disminución de las concentraciones plasmáticas de Lp(a)^{24,25}. Entre los tratamientos para reducir los valores de lípidos y lipoproteínas, sólo el ácido nicotínico y la neomicina⁶, los estrógenos²⁶⁻²⁸ y la LDL-aféresis fueron capaces de disminuir las concentraciones plasmáticas de Lp(a)²⁴.

El etofibrato es un diéster del ácido clofíbrico y del ácido nicotínico cuyos componentes se liberan inmediatamente después de la absorción digestiva y poseen probada acción hipocolesterolemianta e hipotrigliceridemianta. El etofibrato actúa disminuyendo la síntesis hepática de colesterol y triglicéridos y aumentando la degradación de las lipoproteínas. Este fármaco fue ensayado por Klor et al²⁹ en 10 pacientes hipercolesterolemicos con Lp(a) superior a 200 mg/l, y se observó una reducción sólo en aquellos con concentraciones superiores a 500 mg/l. Este estudio inicial no permitió establecer conclusiones definitivas por el escaso número de sujetos analizados y por la exclusión de algunos de los pacientes. Hasta la fecha no se han producido más descripciones del efecto de este fármaco sobre las concentraciones de la Lp(a).

El objetivo del presente trabajo ha sido evaluar el efecto del tratamiento con etofibrato, durante 6 meses, en las concentraciones plasmáticas de Lp(a) en pacientes hipercolesterolemicos sometidos a dieta hipocolesterolemianta y que presentaran concentraciones de la lipoproteína superiores a 300 mg/l.

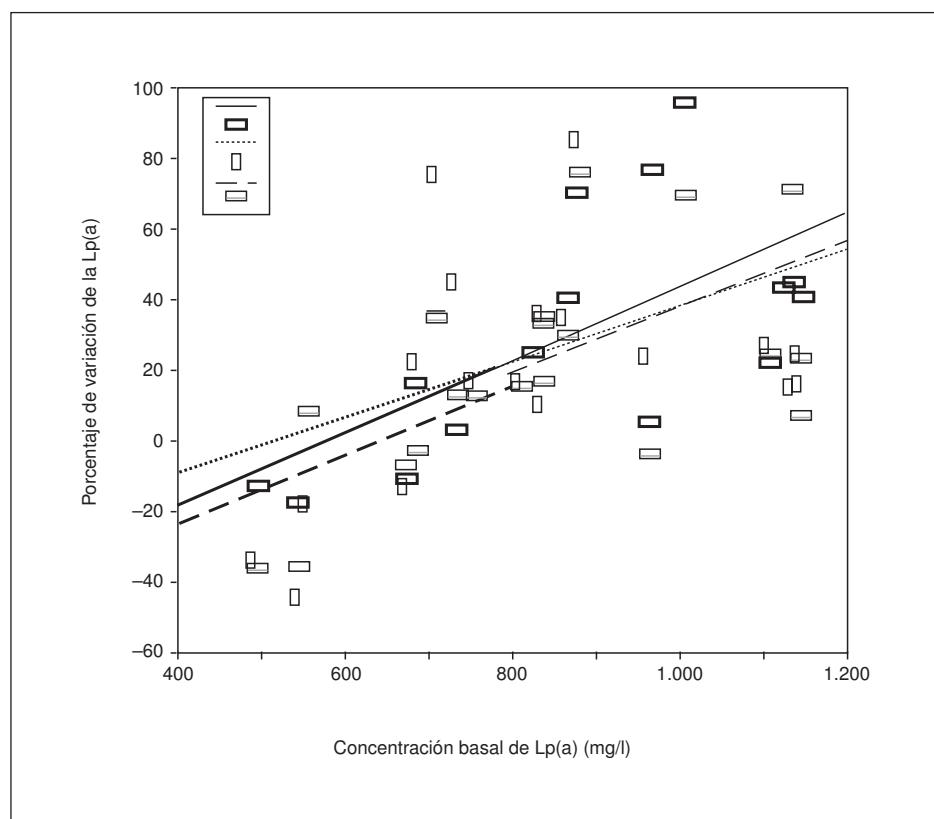


Figura 1. Regresión lineal entre el porcentaje de variación de la Lp(a) respecto al valor basal de la Lp(a) para cada etapa del tratamiento con etofibrato de acción lenta (500 mg/día).

Material y métodos

Población y muestra analizada

Durante el período comprendido entre junio y septiembre de 2001 se analizó consecutivamente a 112 pacientes visitados en la consulta externa de dislipemias y aterosclerosis del Hospital Hermanos Ameijeiras de la Habana, Cuba. Entre ellos se seleccionó sólo a 20 pacientes (10 mujeres y 10 varones), con edad media de 61 años (29-78 años), en quienes se observaron concentraciones plasmáticas de colesterol iguales o superiores a 6,2 mmol/l (240 mg/dl) y de Lp(a) a 300 mg/l, después de haber sido sometidos durante tres meses a la etapa I de la dieta hipolipemiante del NCEP³⁰.

Se excluyó del estudio a los pacientes que presentaron infarto cardíaco en los 3 meses anteriores a la visita, así como a los portadores de angina inestable, diabetes mellitus tipo 1, hipercolesterolemias secundarias a hipotiroidismo y nefropatías, a los que presentaban aumento de la actividad catalítica de las enzimas hepáticas, a las mujeres gestantes y lactantes, a los pacientes con índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m², así como a los pacientes tratados con hipolipemiantes, prednisona y análogos esteroideos, anticonceptivos orales y esteroides anabolizantes.

Diseño del estudio

En todos los pacientes seleccionados se siguieron los siguientes pasos:

1. Determinación inicial en suero de Lp(a), colesterol total y asociado a las lipoproteínas de alta (cHDL) y baja (cLDL) densidad y triglicéridos.

2. Tratamiento con dieta hipolipemiante durante 12 semanas de acuerdo a las recomendaciones para la etapa I de la dieta del NCEP y la AHA³⁰, con la orientación y supervisión de un dietista. El cumplimiento de la dieta se valoró mediante encuesta dietética en visitas del paciente a la consulta cada 3 semanas.

3. Se repitieron las determinaciones analíticas ya referidas. Se incluyó en el estudio a los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión para el colesterol y la Lp(a) y estos valores se tomaron como las cifras basales de las variables lipídicas analizadas.

4. Se inició la administración del etofibrato de liberación lenta³¹ a razón de una tableta de 500 mg en dosis única después de la comida.

5. Se repitieron las determinaciones analíticas a las 4, 12 y 24 semanas del inicio del tratamiento farmacológico.

Se retiró del estudio a 2 pacientes que presentaron manifestaciones gastrointestinales, siendo sustituidos por otros 2 que cumplieron los criterios de inclusión.

El protocolo de este ensayo fue revisado y aprobado por la comisión ética del hospital. A los pacientes se les explicó el propósito, naturaleza y riesgos del estudio antes de obtener el consentimiento firmado. El medicamento fue entregado gratuitamente.

Métodos analíticos

El colesterol y los triglicéridos totales se determinaron por métodos enzimáticos estandarizados adaptados a un autoanalizador Hitachi 717 (Roche Diagnostics, Basilea, Suiza); el cHDL, mediante precipitación selectiva con ácido fosfotúngstico y cloruro de magnesio. La concentración de cLDL se calculó mediante la fórmula de Friedewald. La concentración de

Tabla 1. Variables lipídicas antes y durante cada etapa del tratamiento con etofibrato de absorción lenta (500 mg/día)

| | Basal | Semanas de tratamiento | | |
|------------------|-------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | 4 | 12 | 24 |
| Colesterol total | 7,14 (1,00) | 5,99 (0,95) ^b | 5,73 (1,02) ^b | 5,55 (0,80) ^b |
| Triglicéridos | 1,74 (0,84) | 1,30 (0,43) ^a | 1,07 (0,42) ^b | 1,07 (0,43) ^b |
| cHDL | 1,12 (0,39) | 1,38 (0,51) ^a | 1,43 (0,36) ^a | 1,49 (0,44) ^b |
| cLDL | 5,66 (1,01) | 4,37 (1,05) ^b | 4,10 (0,96) ^b | 4,00 (0,93) ^b |
| Lp(a) | 836 (227) | 617 (235) ^a | 594 (241) ^a | 604 (254) ^a |

Los valores están expresados en medias (desviación estándar) y todas las concentraciones en mmol/l, excepto Lp(a) en mg/l.

^ap < 0,01. ^bp < 0,001 respecto a las concentraciones basales.

Lp(a) se determinó mediante un método immunoturbidimétrico (Roche Diagnostics, Basilea, Suiza).

Métodos estadísticos

Se calculó la media y la desviación estándar de las magnitudes analizadas en cada etapa del tratamiento, y el porcentaje de variación en cada etapa en relación con el valor basal. La significación de las diferencias se analizó mediante la prueba de la t de Student para muestras pareadas y, cuando fue necesario, para muestras independientes; se consideró significativa una p < 0,05. Se analizó la asociación entre el porcentaje de reducción de Lp(a) logrado en cada etapa y su concentración basal; se ajustó la ecuación de regresión por el método de los mínimos cuadrados.

Resultados

En la tabla 1, se resumen las medias y desviaciones estándar observadas para las variables lipídicas antes del inicio y en cada etapa del tratamiento con etofibrato de liberación lenta. Se observaron reducciones significativas, respecto al valor basal, de las concentraciones de colesterol, triglicéridos totales, cLDL y Lp(a) e incremento de las de cHDL, en cada una de las semanas analizadas. Los valores basales de la Lp(a) oscilaron entre 486 y 1.140 mg/l.

Tabla 2. Concentraciones basales y tras tratamiento con etofibrato de absorción lenta (500 mg/día)

| Semana de tratamiento | Todos (n = 20) | Grupo A (n = 16) | Grupo B (n = 4) |
|-----------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|
| Basal | 836 | 905 | 559 ^a |
| 4 | 617 (-21%) ^c | 609 (-31%) ^b | 650 (17%) |
| 12 | 594 (-25%) ^c | 568 (-38%) ^c | 700 (26%) ^a |
| 24 | 604 (-23%) ^c | 596 (-32%) ^b | 636 (14%) ^b |

Los datos se expresan como media y porcentajes de variación respecto a la concentración inicial durante cada etapa del tratamiento, y las concentraciones de Lp(a) en mg/l. Grupo A: pacientes en los que disminuyó significativamente la Lp(a). Grupo B: pacientes en los que no disminuyó significativamente la Lp(a).

^ap < 0,05 respecto al grupo A. ^bp < 0,05. ^cp < 0,01. ^dp < 0,001 para cada semana respecto a la concentración basal.

En 16 pacientes la Lp(a) sérica disminuyó desde la cuarta semana hasta el final del tratamiento. Sin embargo en los otros 4 (2 varones y 2 mujeres), con edades entre 43 y 78 años, las concentraciones de Lp(a) aumentaron ligeramente; en 3 de ellos en las semanas 4, 12 y 24 y en uno en las semanas 12 y 24 de tratamiento. En estos pacientes, las concentraciones basales de Lp(a) fueron las más bajas de la serie analizada (entre 486 y 666 mg/l); la concentración basal más baja observada en el grupo A, en el que disminuyó la Lp(a), fue 725 mg/l.

Se dividió a los pacientes en dos grupos (tabla 2): los 16 en quienes la Lp(a) disminuyó (grupo A) y los 4 en quienes aumentó (grupo B). Los del grupo A mostraron una reducción estable de la concentración de Lp(a) respecto al valor basal, con similares porcentajes de reducción en cada una de las etapas (p < 0,01 para la 4.^a y 24.^a semanas y p < 0,001 para la 12.^a semana). Los 4 pacientes del grupo B tuvieron un valor basal promedio significativamente menor que el valor basal promedio del grupo A (p < 0,05).

La figura 1 muestra el diagrama de dispersión y las rectas de regresión del porcentaje de reducción de la Lp(a) con respecto a la concentración inicial en las semanas 4, 12 y 24 de tratamiento. Las rectas de regresión muestran pendientes positivas y de magnitud similar, lo que indica, por un lado, que una vez lograda la reducción a la 4.^a semana ésta tiende a mantenerse y, por otro, que a mayor concentración basal de Lp(a), mayor porcentaje de variación.

Discusión

El etofibrato es un agente hipolipemiante conocido por sus efectos sobre los lípidos y lipoproteínas del suero al reducir las concentraciones totales de colesterol y triglicéridos, así como las de cLDL, e incrementar las de cHDL; estos efectos se han corroborado en este estudio utilizando una dosis de 500

mg/día de una forma de liberación retardada. En el estudio se evidenció que el etofibrato también disminuía las concentraciones séricas de Lp(a) en 16 pacientes cuyos valores basales eran superiores a 725 mg/l, mientras que no las disminuyó en 4 pacientes con concentraciones entre 486 y 666 mg/l.

En la literatura se ha descrito la utilización de múltiples fármacos hipolipemiantes para reducir la concentración de Lp(a) sérica. En 23 trabajos que han ensayado inhibidores de la HMG-CoA reductasa³²⁻⁶³, en los que se utilizó lovastatina³²⁻⁴², lovastatina combinada con colestipol⁴³, pravastatina^{32,41,44-49}, lovastatina combinada con colestiramina⁴⁹, pravastatina combinada con colestiramina o colestipol⁵⁰, simvastatina^{34,37,49,51-61}, fluvastatina⁶² y atorvastatina⁶³, sólo se obtuvo reducción significativa de la Lp(a) en dos de ellos, en los que se utilizó la lovastatina^{39,40}; en el resto, la reducción no fue estadísticamente significativa o incluso se observó que la concentración de Lp(a) aumentó con el tratamiento. Los ensayos con derivados del ácido fíbrico se han realizado con varios medicamentos: con gemfibrozil los resultados son contradictorios, ya que se ha descrito ausencia de modificación con dosis entre 1.200 mg y 2.400 mg/día⁶⁴⁻⁶⁶ o disminución significativa de la concentración con dosis de 1.200 mg/día^{35,67}. En dos ensayos con bezafibrato disminuyó la concentración de Lp(a)^{68,69}, mientras en otros cuatro no se redujo significativamente^{49,70,71} o aumentó⁷². Se ha descrito que el fenofibrato (a dosis de 200 mg/día) reducía moderadamente la concentración de Lp(a)^{61,73}. Los agentes secuestradores de ácidos biliares tampoco han mostrado efectos beneficiosos cuando se han administrado aisladamente^{41,44,49,74} o se han combinado con inhibidores de la HMG-CoA reductasa^{39,41,49,50}. El único medicamento con acción hipolipemiente que ha mostrado efecto reductor de la Lp(a) sérica es el ácido nicotínico, ya sea utilizado aisladamente^{42,75-77} o en combinación con otros fármacos^{43,78}, y fármacos similares como el nericitrol⁷⁹⁻⁸¹ y el acipimox^{59,77}. Las dosis de ácido nicotínico utilizadas en los diferentes trabajos oscilaron entre 1,5 y 6 g. La principal limitación del ácido nicotínico es la alta frecuencia con la que produce efectos colaterales y, por tanto, su baja tolerabilidad en la práctica clínica⁸².

De acuerdo a lo anterior, en la selección de un fármaco hipolipemiente se debería considerar la concentración de Lp(a) del paciente, y escoger los que disminuyan las concentraciones si éstas se hallan elevadas. Éste es el caso del etofibrato. El etofibrato es metabolizado en parte como hidroxietiléster de ácido clofibrínico-2 y ácido nicotínico y, en parte, como hidroxietiléster de ácido nicotínico-2 y

ácido clofibrínico y sus conjugados. Los dos hidroxietésteros medios, tanto el del ácido clofibrínico como el del ácido nicotínico, son activos farmacodinámicamente. Por otra parte, se ha descrito que los fármacos hipolipemiantes que disminuyen la síntesis de cLDL son más activos en la reducción de la Lp(a) sérica³⁷. Este hecho justificaría la coincidencia de respuestas favorables observadas con la administración del ácido nicotínico y del etofibrato.

Si se comparan las reducciones de la concentración sérica de Lp(a) descritas para el ácido nicotínico^{42,75-77} y las obtenidas con el etofibrato en el presente trabajo se observan porcentajes similares de reducción. Lepré et al⁷⁶ describieron una reducción del 24% de la concentración al utilizar 500 mg/día de ácido nicotínico y del 67% con la dosis de 2.000 mg/día durante tres semanas; dosis de 4.000 mg/día produjeron disminuciones del 38% a las 6 semanas de tratamiento⁷⁵. En el presente trabajo la reducción alcanzada a las 24 semanas de tratamiento con la forma de liberación retardada del etofibrato, en el subgrupo de 16 pacientes en los que disminuyó la Lp(a), fue del 32%.

En nuestro estudio se observó que 4 pacientes no disminuían su concentración de Lp(a) con el tratamiento con etofibrato. Esta tendencia a modificaciones opuestas entre individuos tratados con el mismo fármaco ha sido descrita por otros autores^{32,37,38,48,54,65,69}. Se ha sugerido que esta divergencia en la respuesta de la Lp(a) al tratamiento hipolipemante se debe a su heterogeneidad genética^{30,83,84}. A diferencia de lo observado en el presente estudio con etofibrato, en que no se redujo la concentración de Lp(a) en los sujetos con menores concentraciones basales, Kostner et al³⁷ y Slunga et al⁵⁴ con simvastatina y Jacob et al³² con lovastatina y pravastatina han descrito elevaciones de Lp(a) en los pacientes con concentraciones basales más elevadas. Klausen describió que los pacientes que más elevaron la Lp(a) durante el tratamiento con pravastatina fueron aquellos con las isoformas de apo(a) pequeñas (S1-S2), cuyas concentraciones basales fueron más elevadas, y que se observaron incrementos inferiores de Lp(a) en pacientes con las isoformas S3 y S4; no se observaron cambios en el fenotipo de Lp(a) de los pacientes durante el tratamiento, lo que indicaba que el aumento de concentración no fue debido a cambios estructurales (p. ej. proteólisis) inducidos por la droga. Los 4 pacientes del presente estudio en quienes no se modificó la concentración de Lp(a) durante el tratamiento tuvieron concentraciones basales escasamente elevadas (entre 487 y 666 mg/l) comparadas con las del resto de los pacientes analizados. Klor et al²⁹ describieron que en 10 pacientes

con Lp(a) sérica elevada se observaba una reducción significativa del 16,6% después de 4 semanas de tratamiento con 1 g/día de etofibrato en dos tomas; sin embargo, a las 12 y 16 semanas de tratamiento se observó un ligero incremento de la concentración de Lp(a), aunque el efecto total no fue significativo. En contraste, estos mismos autores describieron reducciones individuales de entre el 3,4 y el 33,7% en 5 de los 10 pacientes analizados que presentaron concentraciones basales más elevadas (> 500 mg/l). Este comportamiento de la Lp(a), distinto del descrito con el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, ha sido descrito para el bezafibrato de liberación sostenida⁶⁸ y el ácido nicotínico^{75,78}. Aunque la concentración de Lp(a) está determinada genéticamente por la isoforma de apo(a)⁸⁵, existen factores ambientales⁸⁶, como los cambios estacionales⁵⁰, la concentración de estrógenos circulantes⁸⁷, la administración de aspirina⁵⁵, las concentraciones circulantes de lipoproteínas ricas en triglicéridos^{75,88-90} y el aumento concomitante de la concentración de proteína C reactiva⁴⁸, que también pueden influir en esta concentración. Por otra parte, se ha descrito que individuos con la misma isoforma de apo(a) presentan concentraciones significativamente distintas de Lp(a)^{91,92}, circunstancia que ha sido atribuida a la tasa de síntesis de la lipoproteína⁹².

Los ensayos clínicos en los que se ha medido el efecto de fármacos hipolipemiantes sobre la concentración de Lp(a) difieren en las dosis del medicamento utilizado, el tiempo en que se ha evaluado el efecto, el número de pacientes evaluados y la concentración basal de Lp(a) que presentaban y los métodos bioquímicos empleados para determinar la Lp(a)⁹³⁻⁹⁵. En el futuro serán necesarios nuevos ensayos con etofibrato para determinar el efecto sobre la Lp(a) sérica, en los que se contemplen todos los factores de confusión mencionados, para poder concluir con certeza el efecto beneficioso del fármaco sobre la concentración de esta lipoproteína aterogénica.

Bibliografía

- Berg KA. A new serum type system in man. The Lp System. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963;59:369-82.
- Nasiff-Hadad A, Anglés-Cano E. Lipoproteína(a): trombogénesis y aterogénesis. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 1997;13:6-18.
- Fan J, Sun H, Unoki H, Shiomi M, Watanabe T. Enhanced atherosclerosis in Lp(a) WHHL transgenic rabbits. *Ann N Y Acad Sci* 2001;947:362-5.
- Ichikawa T, Unoki H, Sun H, Shimoyamada H, Marcovina S, Shikama H, et al. Lipoprotein(a) promotes smooth muscle cell proliferation and dedifferentiation in atherosclerotic lesions of human apo(a) transgenic rabbits. *Am J Pathol* 2002;160:227-36.
- Seed M, Hoppichler F, Reaveley D, McCarthy S, Thompson GR, Boerwinkle E, et al. Relation of serum lipoprotein(a) concentra-
- tion and apolipoprotein(a) phenotype to coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1990;322:1494-9.
- Genest J, Jenner JL, McNamara JR, Ordovas JM, Silberman SR, Wilson PWF, et al. Prevalence of lipoprotein (a) [Lp(a)] excess in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991;67:1039-45.
- Boston AG, Gagnon DR, Cupples A, Wilson PWF, Jenner JL, Ordovas JM, et al. A prospective investigation of elevated lipoprotein(a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;90:1688-95.
- Schaefer EJ, Lamson-Fava S, Jenner JL, McNamara JR, Ordovas JM, Davis CE, et al. Lipoprotein(a) levels and risk of coronary heart disease in men. The Lipid Research Clinics coronary primary prevention trial. *JAMA* 1994;271:999-1003.
- Dahllén GH, Stenlund H. Lp(a) lipoprotein is a major risk factor for cardiovascular disease: pathogenic mechanisms and clinical significance. *Clin Genet* 1997;52:272-80.
- Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998;82:57U-66.
- Batalla A, Reguero JR, Iglesias Cubero G. Plasma lipoprotein(a) and severity of angiographic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:590-1.
- Fujino A, Watanabe T, Kunii H, Yamaguchi N, Yoshinari K, Watanabe Y, et al. Lipoprotein(a) is a potential coronary risk factor. *Jpn Circ J* 2000;64:51-6.
- Uusimaa P, Kervinen K, Kesaniemi A, Peukurinen K. Serum lipoprotein(a) level in relation to severity of coronary artery disease and coronary artery patency in acute myocardial infarction. *Heart Vessels* 2002;16:37-41.
- Scherle CE, Nasiff-Hadad A, Beguería RA, Pérez-Nellar J, Colina-Rodríguez AJ. Lípidos y lipoproteínas en un grupo de pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica. *Rev Neurol* 1998;27:804-8.
- Nagayama M, Shinohara Y, Nagayama T. Lipoprotein(a) and ischemic cerebrovascular disease in young adults. *Stroke* 1994;25:74-8.
- Jürgens G, Taddei-Peters WC, Koltringer P, Petek W, Chen Q, Greilberger J, et al. Lipoprotein(a) serum concentration and apolipoprotein(a) phenotype correlate with severity and presence of ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 1995;26:1841-8.
- Sentí M, Pedro-Botet J, Rubiés-Prat J, Nogués X, Auguet T, Roquer J, et al. Influence of apolipoprotein(a) genetic polymorphism on serum lipoprotein(a) concentration in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:298-303.
- Shintani S, Kikuchi S, Hamaguchi H, Shiigai T. High serum lipoprotein(a) levels are an independent risk factor for cerebral infarction. *Stroke* 1993;2:965-9.
- Molgaard J, Klausen IC, Lassvik C, Faergeman O, Gerdes LU, Olsson AG. Significant association between low-molecular-weight apolipoprotein(a) isoforms and intermittent claudication. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1992;12:895-901.
- Kiortsis DN, Turpin G. Action athérogène de la lipoprotéine(a) sur les artères périphériques de sujets hypercholestérolémiques des deux sexes. *Sem Hôp Paris* 1999;75:1213-8.
- Dionyssiou-Asteriou A, Papastamatiou M, Vatalas I, Bastounis E. Serum Lp(a) lipoprotein levels in patients with atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;20:57-60.
- Morrissett JD. The role of Lipoprotein[a] in atherosclerosis. *Curr Ather Rep* 2000;2:243-50.
- Dieplinger H, Kronenberg F. Genetics and metabolism of lipoprotein(a) and their clinical implications (Part 1). *Wien Klin Wochenschr* 1999;111:5-20.
- Berglund L. Diet and drug therapy for lipoprotein(a). *Current Opinion Lipidol* 1995;6:48-56.
- Vessby BOH. Diet and lipoprotein(a). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1996;6:239-44.
- Mijatovic V, van der Mooren MJ, Kenemans P, de Valk-de Roo GW, Netelenbos C. Raloxifene lowers serum lipoprotein(a) in healthy postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison with conjugated equine estrogens. *Menopause* 1999;6:34-7.
- Estelles A, Cano A, Falcó C, España F, Gilabert J, Grancha S, et al. Lipoprotein(a) levels and isoforms and fibrinolytic activity in postmenopause -influence of hormone replacement therapy. *Thromb Haemost* 1999;81:104-10.

28. Serin IS, Aygen EM, Basbug M, Saraymen R, Narin F, Tayyar M. Continuous versus cyclical transdermal oestrogen replacement therapy in postmenopausal women: effects on lipoprotein(a) and nitric oxide levels. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001;41:447-9.
29. Klor E, Loy S, Huth K. Effects of etofibrate therapy on high lipoprotein(a) levels in patients with hypercholesterolemia. *Curr Ther Res* 1994;55:988-96.
30. Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 1993;269:3015-23.
31. Departamento de investigación clínica de Merz+Co. Lipo-Merz Retard. MERZ Pharma.
32. Jacob BG, Richter WO, Schwandt P. Lovastatin, pravastatin and serum lipoprotein(a). *Ann Intern Med* 1990;112:713-4.
33. Li PK, Mak TW, Chiu K, Mak GYK, Leung CB, Lui SF, et al. Effect of lovastatin on serum lipid profile in the treatment of dyslipoproteinemia in uremic patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Aust N Z J Med* 1993;23:252-7.
34. Farmer JA, Washington LC, Jones PH, Shapiro DR, Gotto AM Jr, Mantell G. Comparative effects of simvastatin and lovastatin in patients with hypercholesterolemia. *Clin Ther* 1992;14:708-17.
35. Ramires JAF, Mansur AP, Solimene MC, Maranhao R, Chamone D, da Luz P, et al. Effect of gemfibrozil versus lovastatin on increased serum lipoprotein(a) levels of patients with hypercholesterolemia. *International J Cardiol* 1995;48:115-20.
36. Chacón P, López D, Lima J, Fernández-Cortijo J, Pascual C, Vilar dell M. Ausencia de cambios en la concentración de lipoproteína(a) después del tratamiento con lovastatina durante 3 años en pacientes con hipercolesterolemia primaria. *Clin Invest Arterioscler* 1995;7:26-32.
37. Kostner GM, Gavish D, Leopold B, Bolzano K, Weintraub MS, Breslow JL. HMG CoA reductase inhibitors lower LDL cholesterol without reducing Lp(a) levels. *Circulation* 1989;80:1313-9.
38. Jurgens G, Ashy A, Zenker G. Raised serum lipoprotein during treatment with lovastatin. *Lancet* 1989;1:911-2.
39. Leren TP, Hjermann I, Foss OP, Leren P, Berg K. Long-term effect of lovastatin alone and in combination with cholestyramine on lipoprotein(a) level in familial hypercholesterolemic subjects. *Clin Investig* 1992;70:711-8.
40. Traindl O, Reading S, Franz M, Watschinger B, Klauser R, Pidlich H, et al. Treatment of hyperlipidemic kidney graft recipients with lovastatin: effect on LDL-cholesterol and lipoprotein(a). *Nephron* 1992;62:394-8.
41. Dobs AS, Prasad M, Goldberg A, Guccione M, Hoover DR. Changes in serum lipoprotein(a) in hyperlipidemic subjects undergoing long-term treatment with lipid-lowering drugs. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995;9:677-84.
42. Illingworth DR, Stein EA, Mitchel YB, Dujovne CA, Frost PH, Knopp RH, et al. Comparative effects of lovastatin and niacin in primary hypercholesterolemia. A prospective trial. *Arch Intern Med* 1994;154:1586-95.
43. Brown G, Albers JJ, Fisher SM, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990;323:1289-98.
44. Wiklund O, Angelin B, Olofsson S-E, Eriksson M, Gager G, Berglund L, et al. Apolipoprotein(a) and ischaemic heart disease in familial hypercholesterolemia. *Lancet* 1990;335:1360-3.
45. Cobbaert C, Sergeant P, Meyens B, Szecsi J, Kesteloot H. Time course of serum Lp(a) in men after coronary artery bypass grafting. *Acta Cardiologica* 1992;47:529-42.
46. Umeda F, Watanabe J, Inoue K, Hisatomi A, Mimura K, Yamuchi T, et al. Effect of pravastatin on serum lipids, apolipoproteins and lipoprotein(a) in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Endocrinol Jpn* 1992;39:45-50.
47. Fieseler HG, Armstrong VW, Wieland E, Thiery J, Schultz E, Walli AK, et al. Serum Lp(a) concentrations are unaffected by treatment with HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin: results of a 2 years investigation. *Clin Chim Acta* 1991;204:291-300.
48. Barbi G, Corder CN, Koren E, McConathy W, Ye SQ, Wilson P. Effect of pravastatin and cholestyramine on triglyceride-rich lipoprotein particles and Lp(a) in patients with type II hypercholesterolemia. *Drug Develop Res* 1992;27:297-306.
49. Branchi A, Rovellini A, Fiorenza AM, Sommariva D. Effects of bezafibrate and of 2 HMG-CoA reductase inhibitors on lipoprotein(a) level in hypercholesterolemic patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1995;33:345-50.
50. Klausen IC, Gerdes LU, Meinertz H, Hansen FA, Faergeman O. Apolipoprotein(a) polymorphism predicts the increase of Lp(a) by pravastatin in patients with familial hypercholesterolemia treated with bile acid sequestration. *Eur J Clin Investig* 1993;23:240-5.
51. Wanner C, Lubrich-Birkner, Summ O, Weiland H, Schollmeyer P. Effect of simvastatin on qualitative and quantitative changes of protein metabolism in CAPD patients. *Nephron* 1992;62:40-6.
52. Thiery J, Armstrong VW, Schleef J, Creutzfeldt C, Creutzfeldt W, Seidel D. Serum lipoprotein Lp(a) concentrations are not influenced by an HMG CoA reductase inhibitor. *Klin Wochenschr* 1988;66:462-3.
53. McDowell IFW, Smye M, Trinick T, Shortt JA, Archibald MP, Trimble ER, et al. Simvastatin in severe hypercholesterolemia: a placebo controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31:340-3.
54. Slunga L, Johnson O, Dahlen GH. Changes in Lp(a) lipoprotein levels during treatment of hypercholesterolemia with simvastatin. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43:369-73.
55. Sampietro T, Galetta F, Bionda A. Behavior of Lp(a) and apoproteins (A1, B, C2, C3, E) during and after therapy with simvastatin. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995;9:785-9.
56. Galetta F, Sampietro T, Basta G, Giannasi G, Bionda A. Effects of simvastatin on blood levels of lipoprotein. *Minerva Med* 1995;86:299-303.
57. Haffner S, Orchard T, Stein E, Schmidt D, LaBelle P. Effect of simvastatin on Lp(a) concentrations. *Clin Cardiol* 1995;18:261-7.
58. Adamska-Dyniewska H, Chojnowska-Jezierska J. Effect of one-year treatment with low simvastatin doses on lipids and Lp(a) in patients with significant hypercholesterolemia. *Pol Arch Med Wewn* 1998;99:366-72.
59. Hoogerbrugge N, Jansen H, De Heide L, Zillikens MC, Deckers JW, Birkenhager JC. The additional effects of acipimox to simvastatin in the treatment of combined hyperlipidaemia. *J Intern Med* 1998;243:151-6.
60. Bredie SJ, Westerveld HT, Knipscheer HC, de Bruin TW, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effects of gemfibrozil or simvastatin on apolipoprotein-B-containing lipoproteins, apolipoprotein-CIII and lipoprotein(a) in familial combined hyperlipidaemia. *Neth J Med* 1996;49:59-67.
61. Farnier M, Bonnefous F, Debbas N, Irvine A. Comparative efficacy and safety of micronized fenofibrate and simvastatin in patients with primary type IIa or IIb hyperlipidemia. *Arch Intern Med* 1994;154:441-9.
62. Leitersdorf E, Eisenberg S, Eliav O, Friedlander V, Berkman N, Dann EJ, et al. Genetic determinants of responsiveness to the HMG-CoA reductase inhibitor fluvastatin in patients with molecularly defined hypercholesterolemia. *Circulation* 1993;87(Suppl III):35-44.
63. Goudenevra JA, Bairaktari ET, Chatzidimou KG, Milionis HJ, Mikhailidis DP, Elisaf MS. The effect of atorvastatin on serum lipids, lipoprotein(a) and plasma fibrinogen levels in primary dyslipidaemia —A pilot study involving serial sampling. *Curr Med Res and Opin* 2001;16:269-75.
64. Fereshetian AG, Davidson M, Haber H, Black DM. Gemfibrozil treatment in patients with elevated lipoprotein(a). A pilot study. *Clin Drug Invest* 1998;16:1-7.
65. Jones PH, Pownall HJ, Patsch W, Herd JA, Farmer JA, Payton-Ross C, et al. Effect of gemfibrozil on levels of lipoprotein[a] in type II hyperlipoproteinemic subjects. *J Lipid Res* 1996;37:1298-308.
66. Jauhainen M, Koskinen P, Ehnholm C, Frick MH, Manttari M, Manninen V, et al. Lipoprotein(a) and coronary heart disease risk: a nested case-control study of the Helsinki Heart Study participants. *Atherosclerosis* 1991;89:59-67.
67. Simoni G, Gianotti A, Ardia A, Balardi A, Civalleri D. Gemfibrozil and mediterranean diet for patients with high plasma levels of lipoprotein [Lp(a)] and cholesterol-pilot study. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995;9:347-50.
68. Bimmermann A, Boerschmann C, Schwartzkopff W, Von Baeyer H, Schleicher J. Effective therapeutic measures for reducing lipoprotein(a) in patients with dyslipidemia. Lipoprotein(a) reduction with sustained-release bezafibrate. *Curr Therap Res* 1991;49:635-43.

69. Maggi FM, Piglionica MR, De Michele L, Baroni S, Biasi GM, Capuano AL. Bezafibrate lowers elevated plasma levels of fibrinogen and lipoprotein(a) in patients with type IIa and b dyslipoproteinemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1994;4:215-20.
70. Pelegri A, Romero R, Sentí M, Nogués X, Pedro-Botet J, Rubies-Prat J. Effect of bezafibrate on lipoprotein(a) and triglyceride-rich lipoproteins, including intermediate-density lipoproteins, in patients with chronic renal failure receiving haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:623-6.
71. Kostner G, Klein G, Krempler F. Can serum Lp(a) concentrations be lowered by drugs and/or diet? In: Carlson LA, Olsson G, editors. Treatment of hyperlipoproteinemia. New York: Raven, 1984; p. 151-6.
72. Barbin M, Hunt B, Kushwaha S, Kehely A, Prescott R, Thompson GR, et al. Maxepa versus bezafibrate in hyperlipidemic cardiac transplant recipients. *Am J Cardiol* 1992;70:1596-601.
73. Communications au 7.º Congrès de l'EAS. Lipoprotéine Lp(a), athérosclérose et fénofibrate. *JAMA* 1992;(Suppl a l'édition française):2-4.
74. Vessby B, Kostner G, Lithell H, Thomis J. Diverging effects of cholestyramine on apolipoprotein B and lipoprotein Lp(a). A dose-response study of the effects of cholestyramine in hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1982;44:61-71.
75. Carlson LA, Hamsten A, Asplund A. Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein Lp(a) in hyperlipidaemic subjects treated with nicotinic acid. *J Int Med* 1989;26:271-6.
76. Lepre F, Campbell B, Crane S, Hickmn P. Low-dose sustained release nicotinic acid (Tri-B3) and lipoprotein(a) [Letter]. *Am J Cardiol* 1992;70:133.
77. Seed M, O'Connor B, Perombelon N, O'Donnell M, Reaveley D, Knight BL. The effect of nicotinic acid and acipimox on lipoprotein(a) concentration and turnover. *Atherosclerosis* 1993;101:61-8.
78. Gurakar A, Hoeg JM, Kostner G, Papdopoulos NM, Brewer HB Jr. Levels of lipoprotein Lp(a) decline with neomycin and niacin treatment. *Atherosclerosis* 1985;57:293-301.
79. Matsunaga A, Handa K, Mori T, Moriyama K, Hidaka K, Yuki N, et al. Effects of nericin on levels of serum lipids, lipoprotein(a), and fibrinogen in patients with primary hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1992;94:241-8.
80. Nakahama H, Nakanishi T, Uyama O, Sugita M, Miyazaki M, Yokokawa TE, et al. Nericin reduces plasma lipoprotein(a) levels in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Ren Fail* 1993;5:189-93.
81. Teramoto T, Yamada N, Shimano H, Oka Y, Itakura H, Saito Y, et al. Dose-dependent effect of nericin on plasma Lipoprotein-a. *Scand J Clin Lab Invest* 1996;56:359-65.
82. Angelin B. Therapy for lowering lipoprotein(a) levels. *Current Opin Lipidol* 1997;8:337-41.
83. Kronenberg F, Kronenberg MF, Kiechl S, Trenkwalder E, Santer P, Oberholzer F, et al. Role of lipoprotein(a) phenotype in atherosclerosis. Prospective results from the Bruneck Study. *Circulation* 1999;100:1154-60.
84. Lippi G, Guidi G. Lipoprotein(a) from ancestral benefit to modern pathogen? *Q J Med* 2000;93:75-84.
85. Alsaeid M, Al-Essa M, Alsaeid K, Sharma PN. Lipoprotein (a) profiles in Arab newborns. *Pediat Intern* 1999;41:65-9.
86. Bremner WF, Sothern RB, Kanabrocki EL, Ryan M, McCormick JB, Dawson S, et al. Relation between circadian patterns in levels of circulating lipoprotein(a), fibrinogen, platelets, and related lipid variables in men. *Am Heart J* 2000;139:164-73.
87. Su W, Campos H, Judge H, Walsh BW, Sacks FM. Metabolism of apo(a) and apo B100 of lipoprotein(a) in women: effect of postmenopausal estrogen replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3267-76.
88. Sentí M, Pedro-Botet J, Rubies-Prat J, Marrugat J. Interrelationship of triglyceride-rich lipoproteins, serum lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) size. *Scand J Clin Lab Invest* 1996;56:311-8.
89. Wlek T, Von Eckardstein A, Schulte H, Assmann G. Effect of hypertriglyceridemia on lipoprotein(a) serum concentrations. *Eur J Clin Investig* 1995;25:311-6.
90. Bartens W, Rader DJ, Talley G, Brewer HB. Decreased plasma levels of lipoprotein(a) in patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis* 1994;108:149-57.
91. Parlauechia M, Pancaldi A, Taramelli R, Valsania P, Galli L, Pozzani G, et al. Evidence that apolipoprotein(a) phenotype is a risk factor for coronary artery disease in men < 55 years of age. *Am J Cardiol* 1994;74:346-51.
92. Rader DJ, Cain W, Zech LA, Usher D, Brewer B Jr. Variation in lipoprotein(a) concentrations among individuals with the same apolipoprotein(a) isoform is determined by the rate of lipoprotein(a) production. *J Clin Invest* 1993;91:443-7.
93. Kostner GM, Steinmetz A. Standardization of Lp(a) measurements. *Clin Genet* 1997;52:393-7.
94. Anglés-Cano E, Loyau S, Cardoso-Saldaña G, Couderc R, Gillery P. A novel kringle-4 number-based recombinant apo[a] standard for human apo[a] phenotyping. *J Lip Res* 2000;40:1-6.
95. Hernández C, Chacón P, García-Pascual L, Rosselló J, Simó R. Lipoproteína(a) y estimación del colesterol LDL mediante la fórmula de Friedewald: un nuevo problema para una vieja ecuación. *Med Clin (Barc)* 1999;113:290-1.