

Lipoproteína(a) y aterotrombosis

J. Pedro-Botet y J. Rubiés-Prat

Departamento de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España.

El conocimiento de la función de las lipoproteínas plasmáticas en la etiopatogenia de la aterosclerosis ha experimentado grandes avances. En este sentido, una lipoproteína, la lipoproteína(a) (Lp[a]), ha pasado de su fase inicial de descubrimiento al reconocimiento de que es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular. El riesgo aumentado de sufrir enfermedad cardiovascular aterosclerosa, atribuido al incremento de la concentración plasmática de Lp(a), es independiente de los otros parámetros lipoproteicos. Por otra parte, la Lp(a) puede actuar de forma sinérgica con otros factores lipídicos y no lipídicos de riesgo cardiovascular, con la consiguiente potenciación del riesgo, entre los que cabe reseñar el aumento de la concentración de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), la diabetes mellitus, la hipotalipoproteinemia, la hipertensión arterial, la hiperhomocisteinemia o la hiperfibrinogenemia¹⁻⁴.

La Lp(a) fue descubierta en 1963 por Kåre Berg⁵ de la Universidad de Oslo, en el marco de una búsqueda de β -lipoproteínas en la población humana. Después de inyectar la fracción β -lipoproteína aislada del plasma de diferentes sujetos a conejos, examinó la reactividad de los antiseros de conejo a muestras de plasma humano. Aproximadamente un tercio de los individuos presentaron un antígeno

no nuevo al que se denominó Lp(a). Técnicas cuantitativas demostraron que casi todos los individuos tienen Lp(a) en el plasma en concentraciones ampliamente variables, de menos de 0,1 a más de 200 mg/dl, en función del tamaño de las isoformas de la apolipoproteína(a) (apo[a]). Este amplio rango de concentraciones plasmáticas de Lp(a) en una misma población es debido en gran parte al número de copias del *kringle* IV de la apo(a), existiendo una relación inversa entre el número de *kringle* IV tipo 2 en el gen de la apo(a) y la concentración de Lp(a)⁶. Uno de los conceptos más novedosos hace referencia a que las isoformas de la apo(a) de pequeño tamaño —número de copias del *kringle* IV < 25— conferirían un mayor potencial aterogénico a la Lp(a). En este sentido, se ha descrito que la hiperlipoproteinemia(a) con isoformas pequeñas de la apo(a) se asocia a enfermedad cardíaca coronaria en varones de razas blanca y negra, a pesar del diferente patrón de distribución de las isoformas en estos dos grupos étnicos⁷. Recientemente, Martín et al⁸ han destacado la importancia del patrón de expresión proteica de la apo(a) como factor de riesgo para la enfermedad cardíaca coronaria prematura.

Un factor de confusión lo constituyen nuestras actuales limitaciones en el conocimiento de los mecanismos básicos de la Lp(a) en la patogenia de la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, existen evidencias que sugieren que su papel fisiológico consistiría en un mecanismo de respuesta a una agresión tisular y/o lesión vascular, de prevención frente a la invasión celular por patógenos infecciosos y de reparación a los mismos⁹ (fig. 1).

Correspondencia: Prof. Juan Pedro-Botet.
Hospital del Mar.
Paseo Marítimo, 25-29. 08003 Barcelona. España.
Correo electrónico: 86620@imas.imim.es

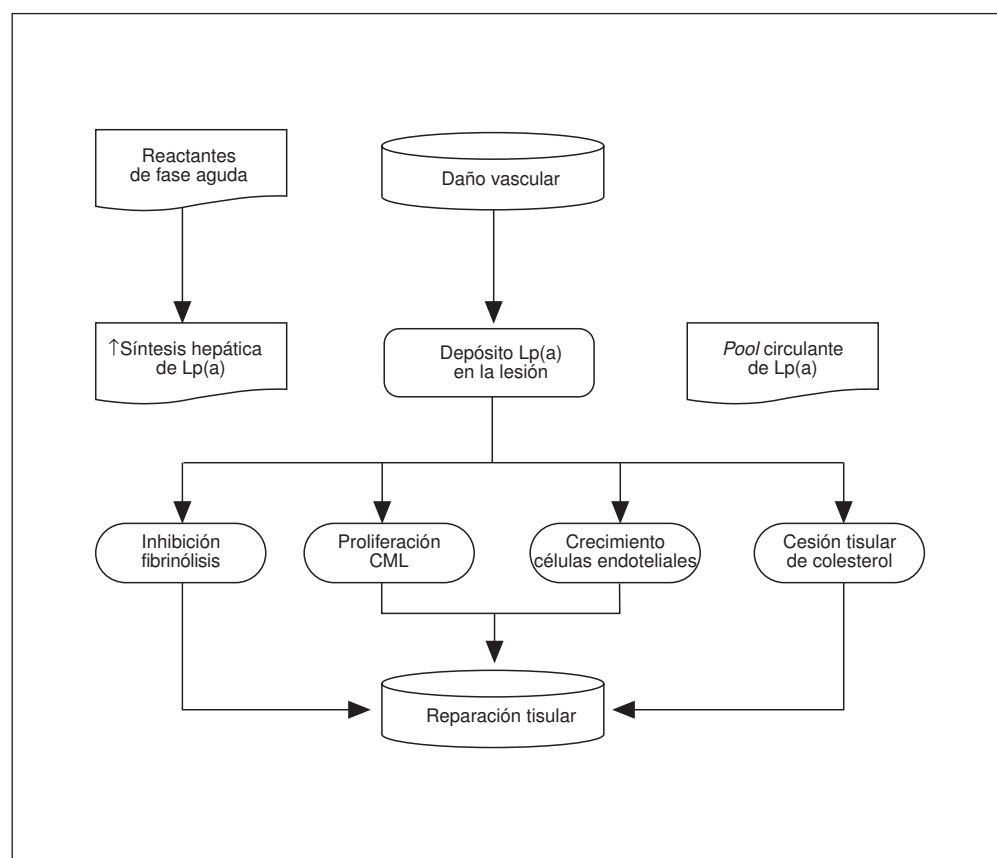


Figura 1. Papel de la lipoproteína(a) en la reparación tisular. Lp(a): lipoproteína(a); CML: células musculares lisas.

La Lp(a) es un reactante de fase aguda, que duplica su concentración en el plasma en respuesta a la interleucina-6¹⁰. La Lp(a) se une con avidez a células endoteliales, macrófagos, fibroblastos y plaquetas, así como a la matriz subendotelial, donde promueve la proliferación de células musculares lisas y la quimiotaxis de los monocitos¹¹⁻¹³. Sin embargo, su papel más importante en la aterotrombosis es probablemente la inhibición de la fibrinólisis en el área de lesión tisular¹⁴. En virtud de su homología estructural con el plasminógeno, la apo(a) compite por los receptores del plasminógeno con el fibrinógeno y la fibrina¹⁵. Además, la Lp(a) es capaz de inducir la producción del inhibidor-1 del activador del plasminógeno —el principal inhibidor del sistema fibrinolítico— e inhibir la secreción del activador tisular del plasminógeno por las células endoteliales^{16,17}.

En virtud de todas estas propiedades y de su capacidad para liberar colesterol en las zonas de lesión vascular —el colesterol representa aproximadamente el 40% de la masa de la Lp(a)—, se ha postulado que la Lp(a) es una lipoproteína altamente aterotrombótica —las evidencias epidemiológicas apoyan esta hipótesis, aunque con excepciones¹⁸—.

Un reciente metaanálisis de 27 estudios prospectivos con un seguimiento medio de 10 años mostró un riesgo combinado de 1,6 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,4-1,8) para los individuos en el tercil superior de concentraciones de Lp(a) comparados con los del tercil inferior¹⁹. Es de destacar que después de ajustar para los factores clásicos de riesgo cardiovascular, dicha asociación no disminuyó.

Es bien conocido que la mayoría de las intervenciones terapéuticas, tanto dietéticas como farmacológicas, no afectan a la concentración de Lp(a), con excepción del ácido nicotínico a altas dosis²⁰. Ello ha impedido, en parte, demostrar que la Lp(a) juega un papel directo en la enfermedad vascular al no haberse realizado estudios de intervención que analicen la reducción de la concentración de Lp(a) y los objetivos cardiovasculares primarios. Además, es obligatorio mencionar que en la práctica clínica no está justificada su determinación para la valoración del riesgo cardiovascular. En este sentido, no se dispone todavía de una técnica universalmente aceptada y estandarizada para la determinación de la concentración de Lp(a). Recientemente, la Internacional Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine ha demostrado la inexactitud

titud de los valores de Lp(a) determinados mediante métodos sensibles a las diferentes isoformas de la apo(a), recomendando la utilización generalizada de métodos analíticos de referencia debidamente validados de acuerdo con la heterogeneidad de tamaño de la apo(a)²¹.

En conclusión, las investigaciones biomédicas en Lp(a) están claramente influidas por la dualidad de esta partícula lipoproteica. De ahí que en base a su similitud con las LDL se le han atribuido propiedades aterogénicas por mecanismos similares a las LDL. Además, la gran homología estructural de la apo(a) con el plasminógeno sugiere que la apo(a), y por extensión la Lp(a), podría interferir con la función normal del plasminógeno en la fibrinólisis. Por tanto, todas estas propiedades brindan un claro nexo de unión entre los procesos de aterosclerosis y trombosis.

Bibliografía

1. Foody JM, Milberg JA, Robinson K, Pearce GL, Jacobsen DW, Sprecher DL. Homocysteine and lipoprotein(a) interact to increase CAD risk in young men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:493-9.
2. Von Eckardstein A, Schulte H, Cullen P, Assmann G. Lipoprotein(a) further increases the risk of coronary events in men with high global cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:434-9.
3. Cantin B, Despres JP, Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, Bogaty P, et al. Association of fibrinogen and lipoprotein(a) as a coronary heart disease risk factor in men (The Quebec Cardiovascular Study). *Am J Cardiol* 2002;89:662-6.
4. Solfrizzi V, Panza F, Colacicco AM, Capurso C, D'Introno A, Torres F, et al. Relation of lipoprotein(a) as coronary risk factor to type 2 diabetes mellitus and low-density lipoprotein cholesterol in patients > or = 65 years of age (The Italian Longitudinal Study on Aging). *Am J Cardiol* 2002;89:825-9.
5. Berg K. A new serum type system in man: the Lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963;59:369-82.
6. Kraft HG, Lingenhel A, Kochl S, Hoppichler F, Kronenberg F, Abe A, et al. Apolipoprotein(a) kringle IV repeat number predicts risk for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:713-9.
7. Rubin J, Paultre F, Tuck CH, Holleran S, Reed RG, Pearson TA, et al. Apolipoprotein[a] genotype influences isoform dominance pattern differently in African Americans and Caucasians. *J Lipid Res* 2002;43:234-44.
8. Martín S, Pedro-Botet J, Joven J, Simó JM, Ladona MG, Pavesi M, et al. Heterozygous apolipoprotein(a) status and protein expression as a risk factor for premature coronary heart disease. *J Lab Clin Med* 2002;139:181-7.
9. Scanu AM. Lipoprotein(a) and the atherothrombotic process: mechanistic insights and clinical implications. *Curr Atheroscler Rep* 2003;5:106-13.
10. Craig WY, Ledue TB. Lipoprotein(a) and the acute phase response. *Clin Chim Acta* 1992;210:231-2.
11. Grainger DJ, Kemp PR, Liu AC, Lawn RM, Metcalfe JC. Activation of transforming growth factor-beta is inhibited in transgenic apolipoprotein(a) mice. *Nature* 1994;370:460-2.
12. Pillarisetti S, Paka L, Obunike JC, Berglund L, Goldberg IJ. Subendothelial retention of lipoprotein(a): evidence that reduced heparan sulfate promotes lipoprotein binding to subendothelial matrix. *J Clin Invest* 1997;100:867-74.
13. Poon M, Zhang X, Dunsky KG, Taubman MB, Harpel PC. Apolipoprotein(a) induces monocyte chemotactic activity in human vascular endothelial cells. *Circulation* 1997;96:2514-9.
14. Marcovina SM, Koschinsky ML. Evaluation of lipoprotein(a) as a prothrombotic factor: progress from bench to bedside. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:361-6.
15. Loscalzo J. Lipoprotein(a): a unique risk factor for atherothrombotic disease. *Arteriosclerosis* 1990;10:672-9.
16. Levin EG, Miles LA, Fless GM, Scanu AM, Baynham P, Curtiss LK, et al. Lipoproteins inhibit the secretion of tissue plasminogen activator from human endothelial cells. *Arterioscler Thromb* 1994;14:438-42.
17. Li XN, Grenett HE, Benza RL, Demissie S, Brown SL, Tabengwa EM, et al. Genotype-specific transcriptional regulation of PAI-1 expression by hypertriglyceridemic VLDL and Lp(a) in cultured human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3215-23.
18. Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA* 2003;290:932-40.
19. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease: meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000;102:1082-5.
20. Carlson LA, Hamsten A, Asplund A. Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein Lp(a) in hyperlipidaemic subjects treated with nicotinic acid. *J Intern Med* 1989;226:271-6.
21. Marcovina SM, Albers JJ, Scanu AM, Kennedy H, Giaculli F, Berg K, et al. Use of a reference material proposed by the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine to evaluate analytical methods for the determination of plasma lipoprotein(a). *Clin Chem* 2000;46:1956-67.