



ORIGINAL

Lipoproteína (a) es un factor predictor de no consecución de objetivos de C-LDL en pacientes con cardiopatía isquémica crónica

José Javier Gómez-Barrado*, Paula Gómez-Turégano, María Beltrán Moreno, Ana Isabel Fernández-Chamorro, Benjamín Roque Rodríguez y Zineb Kounka

Departamento de Cardiología, Hospital Universitario San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

Recibido el 26 de octubre de 2023; aceptado el 17 de enero de 2024

Disponible en Internet el 23 de febrero de 2024



PALABRAS CLAVE

Colesterol-LDL;
Lipoproteína (a);
Enfermedad arterial
coronaria;
Tratamiento
hipolipidemiante

Resumen

Introducción y objetivos: La concentración de lipoproteína (a) [Lp(a)] influye en los niveles séricos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL). Cómo influye en la consecución de objetivos de C-LDL establecidos en las guías no está bien estudiado. Nuestro objetivo fue conocer la prevalencia de niveles elevados de Lp(a) en pacientes con enfermedad arterial coronaria, y evaluar su influencia en la consecución de objetivos de C-LDL.

Método: Realizamos un estudio transversal en un servicio de cardiología en España. A un total de 870 pacientes con enfermedad arterial coronaria estable les determinamos el perfil lipídico, incluida Lp(a). Los pacientes se estratificaron en 2 grupos según Lp(a) > 50 mg/dl y Lp(a) ≤ 50 mg/dl. La asociación de Lp(a) > 50 mg/dl con la consecución de objetivos de C-LDL se evaluó mediante análisis de regresión logística.

Resultados: La prevalencia de Lp(a) > 50 mg/dl fue del 30,8%. Los pacientes con Lp(a) > 50 mg/dl tenían un C-LDL más elevado, tanto basal ($142,30 \pm 47,54$ vs. $130,47 \pm 40,75$ mg/dl; $p = 0,0001$) como actual ($72,91 \pm 26,44$ vs. $64,72 \pm 25,30$ mg/dl; $p = 0,0001$), a pesar de que estaban tratados con más estatinas de alta potencia (77,2 vs. 70,9%; $p = 0,058$) y más tratamiento hipolipidemiante de combinación (37,7 vs. 25,7%; $p = 0,001$). La proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo de C-LDL fue menor en aquellos con Lp(a) > 50 mg/dl. Fueron predictores independientes de tener niveles elevados de Lp(a) > 50 mg/dl la utilización de estatinas de alta potencia (OR 1,5; IC 95% 1,08-2,14), el tratamiento hipolipidemiante de combinación con ezetimiba (OR 2,0; IC 95% 1,45-2,73) y la no consecución de un C-LDL ≤ 55 mg/dl (OR 2,3; IC 95% 1,63-3,23).

Conclusiones: Los niveles elevados de Lp(a) influyen en los niveles de C-LDL y dificultan la consecución de objetivos en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular. En estos pacientes son necesarios nuevos fármacos que actúen directamente sobre Lp(a).

© 2024 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jjgomezbarrado@gmail.com (J.J. Gómez-Barrado).

<https://doi.org/10.1016/j.arteri.2024.01.002>

0214-9168/© 2024 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

LDL-cholesterol;
Lipoprotein (a);
Coronary artery
disease;
Lipid-lowering
treatment

Lipoprotein (a) is a predictor of non-achievement of LDL-C goals in patients with chronic heart disease

Abstract

Introduction and objectives: Lipoprotein (a) [Lp(a)] concentration influences serum low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels. How it influences the achievement of LDL-C targets established in the guidelines is not well studied. Our aim was to know the prevalence of elevated Lp(a) levels in patients with coronary artery disease, and to assess its influence on the achievement of LDL-C targets.

Method: We conducted a cross-sectional study in a cardiology department in Spain. A total of 870 patients with stable coronary artery disease had their lipid profile determined, including Lp(a). Patients were stratified into 2 groups according to Lp(a) > 50 mg/dL and Lp(a) ≤ 50 mg/dL. The association of Lp(a) > 50 mg/dL with achievement of LDL-C targets was assessed by logistic regression analysis.

Results: The prevalence of Lp(a) > 50 mg/dL was 30.8%. Patients with Lp(a) > 50 mg/dL had higher baseline (142.30 ± 47.54 vs. 130.47 ± 40.75 mg/dL; $p = 0.0001$) and current (72.91 ± 26.44 vs. 64.72 ± 25.30 mg/dL; $p = 0.0001$), despite the fact that they were treated with more high-potency statins (77.2 vs. 70.9%; $p = 0.058$) and more combination lipid-lowering therapy (37.7 vs. 25.7%; $p = 0.001$). The proportion of patients achieving target LDL-C was lower in those with Lp(a) > 50 mg/dL. Independent predictors of having elevated Lp(a) levels > 50 mg/dL were the use of high-potency statins (OR 1.5; 95% CI 1.08-2.14), combination lipid-lowering therapy with ezetimibe (OR 2.0; 95% CI 1.45-2.73) and failure to achieve a LDL-C ≤ 55 mg/dL (OR 2.3; 95% CI 1.63-3.23).

Conclusions: Elevated Lp(a) levels influence LDL-C levels and hinder the achievement of targets in patients at very high cardiovascular risk. New drugs that act directly on Lp(a) are needed in these patients.

© 2024 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La lipoproteína (a) [Lp(a)] es una molécula similar a una lipoproteína de baja densidad (LDL) unida covalentemente por un enlace disulfuro de la apolipoproteína B100 a la apolipoproteína (a)^{1,2}.

Lp(a) tiene propiedades proaterogénicas, proinflamatorias y protrombóticas, y diversos estudios han demostrado que interviene en el proceso fisiopatológico de la aterosclerosis coronaria y de otros territorios vasculares^{3,4}. Existe una amplia evidencia científica, tanto en estudios epidemiológicos como genéticos, de la asociación entre el riesgo cardiovascular y los niveles elevados de Lp(a)⁵⁻⁸ que demuestra que es un factor de riesgo continuo e independiente de enfermedad arterial coronaria (EAC) y que los niveles elevados de Lp(a) predicen la aparición de eventos cardiovasculares⁹.

Los niveles plasmáticos de Lp(a) están en más de un 90% determinados genéticamente, con escasa influencia de los factores ambientales^{10,11}, y en la población general tienen una distribución sesgada hacia la izquierda, con un 35% de la población con valores > 30 mg/dL¹². Otras dislipidemias genéticas, como la hipercolesterolemia familiar, están asociadas a una mayor prevalencia de Lp(a) elevada¹³.

Aunque la mortalidad por EAC ha disminuido en los últimos años, existe un porcentaje de pacientes que no cumplen con los objetivos de reducción de colesterol unido

a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) recomendados por las guías^{14,15}, incluso con estrategias de tratamiento intensivas¹⁶, y esos pacientes que no logran cumplir con los objetivos recomendados siguen teniendo un alto riesgo de morbimortalidad cardiovascular.

Existe poca evidencia sobre cómo los niveles altos de Lp(a) influyen en la no consecución de esos objetivos estrictos de C-LDL de las últimas guías¹⁷⁻¹⁹, y dado que los niveles de Lp(a) con frecuencia no se determinan en la población de pacientes con EAC, la asociación entre Lp(a) y el logro de objetivos de C-LDL en estos pacientes ha sido poco estudiada.

El objetivo del presente estudio fue estudiar la prevalencia de niveles elevados de Lp(a) en una población de pacientes con EAC y cómo estos influyen en los niveles de C-LDL y en la consecución de los objetivos de C-LDL establecidos en las guías para pacientes de muy alto riesgo con EAC.

Pacientes y método

Población de estudio

La población de estudio consistió en 870 pacientes consecutivos con EAC atendidos en una consulta de cardiología de un hospital de tercer nivel español desde septiembre de 2016 hasta marzo de 2020.

Se establecieron 2 categorías de Lp(a) basadas en el umbral propuesto por la Sociedad Europea de Arteriosclerosis (EAS) para Lp(a)²⁰, con el límite establecido en 50 mg/dl, dividiendo así a las personas en grupos con niveles de Lp(a) ≤ 50 y > 50 mg/dl.

Mediante el sistema de analíticas informatizado de nuestro centro, recabamos los valores máximos de C-LDL registrados en dicho sistema (C-LDL basal), el 72,5% antes de iniciar el tratamiento hipolipemiante (THL), y distribuimos a los pacientes según su C-LDL basal fuera $\leq$ o $>$ de 130 mg/dl.

En los pacientes que ya estaban en THL antes de la implementación del registro de análisis informatizado de nuestro hospital (240 pacientes), inferimos los niveles de C-LDL previos al THL usando los factores de conversión publicados¹⁷.

Todos los participantes firmaron un consentimiento informado que fue aprobado previamente por el comité ético local.

Determinaciones clínicas y bioquímicas

El diagnóstico de EAC se estableció demostrando en una coronariografía al menos una estenosis coronaria del 50% o más en una arteria coronaria epicárdica.

Se determinaron los parámetros clínicos relacionados con la presencia de hiperlipidemia y el uso de THL.

La concentración de Lp(a) (en mg/dl) se determinó mediante inmunoturbidimetría en el analizador Hitachi 917 (Roche Diagnostics, Indianápolis, IN, EE. UU.), empleando calibradores, controles y reactivos de la misma marca.

Se determinaron los niveles de colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y triglicéridos en laboratorio, y se calculó el C-LDL mediante la fórmula de Friedewald cuando los triglicéridos fueron inferiores a 200 mg/dl, y mediante método directo con niveles superiores²¹. El C-LDL corregido por su contenido de colesterol de la Lp(a) [C-Lp(a)] se calculó mediante la ecuación de Dahlen (C-LDL corregido = C-LDL – Lp(a) masa $\times 0,3$)²².

Se consideraron estatinas de alta potencia la rosuvastatina a dosis de 20-40 mg/día o la atorvastatina a dosis de 40-80 mg/día.

Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EE. UU.) para Windows.

Se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov para determinar que las concentraciones de Lp(a) no tenían una distribución normal ($p < 0,0001$).

Las variables categóricas se presentan como frecuencias con porcentaje y se compararon mediante la prueba de Chi-cuadrado. Las variables continuas se muestran como media y desviación estándar, a excepción de los niveles de Lp(a), que se expresan como mediana y rango intercuartílico (RIQ), y se compararon mediante el test de la t-Student de muestras independientes si se distribuía normalmente, o a través de la prueba de la U de Mann-Whitney si no lo hacían.

Los cocientes de probabilidades (OR) y los intervalos de confianza del 95% se calcularon mediante análisis de regresión logística multivariable.

Un valor $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

Características basales de la población

Se incluyeron 870 pacientes ambulatorios con EAC. El 43,2% (376) tenían niveles de Lp(a) > 30 mg/dl y el 30,8% (268) tenían > 50 mg/dl. La mediana de Lp(a) fue de 22,10 mg/dl (RIQ 8,28-60,70).

Dividimos la población de estudio en 2 grupos según tuvieran valores de Lp(a) ≤ 50 mg/dl y Lp(a) > 50 mg/dl. Las principales características clínicas y bioquímicas de los 2 grupos se muestran en la [tabla 1](#).

No hubo diferencias en la edad y el sexo en pacientes con niveles de Lp(a) $>$ y ≤ 50 mg/dl, ni en la presencia de historia familiar de EAC prematura.

Los pacientes con Lp(a) > 50 mg/dl refirieron hiperlipidemia con mayor frecuencia. El THL fue similar en ambos grupos, aunque el uso de estatinas de alta potencia fue mayor en los que tenían niveles de Lp(a) > 50 mg/dl; los pacientes en tratamiento con estatinas de alta potencia tenían niveles significativamente más elevados de Lp(a) que los que no las tomaban: 24,35 mg/dl (RIQ 8,63-62,55) vs. 18,55 mg/dl (RIQ 7,40-52,38) ($p = 0,019$ por U de Mann-Whitney).

El THL de combinación con ezetimiba fue más frecuente en los que tenían niveles de Lp(a) > 50 mg/dl, y los pacientes que tomaban ezetimiba tenían niveles de Lp(a) significativamente más elevados que los que no la tomaban: 31,80 mg/dl (RIQ 10,90-76,85) vs. 18,15 mg/dl (RIQ 7,50-54,13) ($p = 0,0001$ por U de Mann-Whitney).

Asociación de Lp(a) y C-LDL

Hemos analizado 2 grupos de pacientes: aquellos con un C-LDL basal ≤ 130 mg/dl y los que partían de un C-LDL basal > 130 mg/dl ([tabla 2](#)).

Los pacientes con niveles de C-LDL basal > 130 mg/dl y Lp(a) > 50 mg/dl tenían valores significativamente más elevados de C-LDL basal y C-LDL actual, en comparación con los que tenían una Lp(a) ≤ 50 mg/dl.

Los pacientes con niveles de C-LDL basal ≤ 130 mg/dl tenían valores similares de C-LDL basal, independientemente de que la Lp(a) fuera $>$ o ≤ 50 mg/dl, sin embargo tenían valores de C-LDL actual significativamente más elevados cuando Lp(a) era > 50 mg/dl.

El porcentaje de reducción de C-LDL es similar en pacientes con C-LDL basal > 130 mg/dl, independientemente del valor de Lp(a); en los individuos con C-LDL basal ≤ 130 mg/dl, los que tenían una Lp(a) > 50 mg/dl mostraron una reducción significativamente menor que los que tenían una Lp(a) ≤ 50 mg/dl.

Niveles de Lp(a) y valores objetivo de C-LDL alcanzados

El porcentaje de pacientes que alcanzaron niveles objetivo de C-LDL establecidos en las guías europeas de

Tabla 1 Características basales de los sujetos del estudio

	Pacientes (N = 870)	Lp(a) ≤ 50 mg/dl (n = 602)	Lp(a) > 50 mg/dl (n = 268)	p
Parámetros clínicos				
Edad (años)	64,34 ± 11,93	64,73 ± 11,80	63,47 ± 12,19	0,150
Mujeres	17,90 (156)	16,6 (100)	20,9 (56)	0,151
Historia familiar	52,00 (452)	51,5 (310)	53,0 (142)	0,713
Hiperlipidemia	67,7 (588)	65,1 (392)	73,4 (196)	0,018
Estatinas	96,00 (835)	95,7 (576)	96,6 (259)	0,579
Estatinas alta potencia	72,9 (634)	70,9 (427)	77,2 (207)	0,058
Ezetimibe	30,3 (264)	26,6 (160)	38,8 (104)	0,000
Tratamiento de combinación	29,4 (256)	25,7 (155)	37,7 (101)	0,001
Parámetros bioquímicos				
Colesterol actual	137,92 ± 32,69	135,48 ± 32,16	143,40 ± 33,28	0,001
C-LDL actual	67,24 ± 25,92	64,72 ± 25,30	72,91 ± 26,44	0,000
C-LDL basal	134,11 ± 43,27	130,47 ± 40,75	142,30 ± 47,54	0,000
C-HDL	46,78 ± 13,64	46,51 ± 14,14	47,40 ± 12,45	0,378
Triglicéridos	120,84 ± 73,31	122,98 ± 78,93	116,02 ± 58,54	0,197
Colesterol no-HDL	91,17 ± 30,05	89,01 ± 29,33	96,01 ± 31,14	0,002
C-LDL < 70 mg/dl	59,1 (511)	62,9 (376)	50,6 (135)	0,001
C-LDL < 55 mg/dl	31,8 (275)	36,3 (217)	21,7 (58)	0,000

Las variables cuantitativas están expresadas como media ± desviación estándar. Las variables cualitativas están expresadas en porcentaje (n).

C-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; C-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; Lp(a): lipoproteína (a).

Tabla 2 Niveles de C-LDL basal y actual en individuos con C-LDL basal > y ≤ 130 mg/dl, según los niveles de Lp(a)

	C-LDL basal > 130 mg/dl			C-LDL basal ≤ 130 mg/dl		
	Lp(a) ≤ 50 mg/dl	Lp(a) > 50 mg/dl	p ^a	Lp(a) ≤ 50 mg/dl	Lp(a) > 50 mg/dl	p ^a
C-LDL basal	164,37 ± 29,00	176,18 ± 37,27	0,0001	98,71 ± 19,40	101,80 ± 18,18	0,135
C-LDL actual	70,06 ± 29,04	76,85 ± 30,83	0,028	60,28 ± 20,40	68,18 ± 19,38	0,0001
Porcentaje reducción C-LDL	56,90 ± 17,76	55,29 ± 18,29	0,383	37,85 ± 20,52	31,28 ± 19,00	0,003

C-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; Lp(a): lipoproteína (a).

^a t-Student.

dislipidemias²³ (tanto inferiores a 70 mg/dl como a 55 mg/dl) fue menor en pacientes con Lp(a) > 50 mg/dl, a pesar del mayor uso de estatinas de alta potencia y THL de combinación con ezetimibe en ellos (tabla 1).

Cuando corregimos el C-LDL según niveles de Lp(a) por la fórmula de Dahlen, la consecución de objetivos de C-LDL mejora con respecto al C-LDL calculado. Alcanzan un C-LDL < 70 mg/dl el 76,1 vs. el 59,1% (p = 0,0001) de pacientes y un C-LDL < 55 mg/dl el 54,4 vs. el 31,8% (p = 0,0001).

El objetivo de C-LDL < 70 mg/dl se mejora considerando el C-LDL corregido tanto en pacientes con Lp(a) ≤ 50 mg/dl (71,6 vs. 62,9%; p = 0,0001) como con Lp(a) > 50 mg/dl (86,3 vs. 50,6%; p = 0,0001), aunque la magnitud es mayor en estos últimos. También se mejora el objetivo de C-LDL < 55 mg/dl en pacientes con Lp(a) ≤ 50 mg/dl (46,9 vs. 36,3%; p = 0,0001), pero, sobre todo, en aquellos con Lp(a) > 50 mg/dl (71,4 vs. 21,7%; p = 0,0001).

Las medianas de Lp(a) son diferentes según el nivel de C-LDL alcanzado: los individuos en los que se consiguió un C-LDL ≤ 55 mg/dl tenían valores de Lp(a) significativamente más bajos que los que alcanzaron valores del C-LDL entre

55-70 mg/dl y > 70 mg/dl. Por lo tanto, los niveles de Lp(a) elevados parece que dificultan la consecución de los objetivos establecidos en las guías de práctica clínica (tabla 3).

Variables asociadas de forma independiente con concentraciones elevadas de Lp(a)

En el análisis multivariado fueron variables clínicas asociadas de forma independiente con tener una Lp(a) elevada (> 50 mg/dl) el THL con estatinas de alta potencia (OR 1,5; IC 95% 1,1-2,1; p = 0,017), el THL de combinación con ezetimibe (OR 2,0; IC 95% 1,5-2,7; p = 0,0001), y la no consecución del objetivo de C-LDL < 55 mg/dl establecido en las guías ESC/EAS 2019 de dislipidemias²³ para pacientes de muy alto riesgo cardiovascular (OR 2,3; IC 95% 1,6-3,2; p = 0,0001) (tabla 4).

Discusión

Los resultados de este estudio muestran que los pacientes con EAC y niveles elevados de Lp(a) tienen menos

Tabla 3 Valores de Lp(a) según objetivo de C-LDL alcanzado

Niveles de C-LDL alcanzados	< 55 mg/dl	55-69,9 mg/dl	> 70 mg/dl
Mediana Lp(a) (RIQ)	15,9 (6,0-40,9) (1)	23,8 (8,1-62,9) (2)	30,1 (10,62-67,3) (3)

U de Mann-Whitney.

C-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; Lp(a): lipoproteína (a); RIQ: rango intercuartílico.

1 y 2 = 0,0001; 1 y 3 = 0,000; 2 y 3 = 0,160.

Tabla 4 Predictores clínicos de Lp(a) > 50 mg/dl en el análisis multivariado

	OR	IC 95%	p
Estatinas de alta potencia	1,5	(1,08-2,14)	0,017
Ezetimibe	2,0	(1,45-2,73)	0,0001
C-LDL ≤ 55 mg/dl	2,3	(1,63-3,23)	0,0001

C-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

probabilidades de alcanzar los objetivos de lípidos recomendados en las guías a pesar del uso de THL intensivo con estatinas de alta potencia o THL de combinación con ezetimibe, en un elevado porcentaje de casos.

La EAS propuso < 50 mg/dl como nivel de Lp(a) óptimo, que se correspondería con el percentil 80 de la población caucásica, lo que representa el 20% de la población con niveles más altos²⁰. En el presente estudio, en pacientes con EAC encontramos una prevalencia de niveles elevados (> 50 mg/dl) de Lp(a) del 30,8%; esta prevalencia es similar a la descrita en otros estudios de pacientes con EAC y superior a la descrita en población general, lo que muestra que la Lp(a) elevada es un factor de riesgo importante para el desarrollo de EAC. También demostramos que la Lp(a) parece estar fuertemente asociada positivamente con la hiperlipidemia. Los participantes del estudio PRAXY, de pacientes con síndrome coronario agudo prematuro, tuvieron una mayor prevalencia de Lp(a) alta en comparación con la población general (20 vs. 31%; $p < 0,001$), similar a la de nuestro estudio. En comparación con los pacientes con Lp(a) más baja (≤ 50 mg/dl), los pacientes con niveles altos de Lp(a) (> 50 mg/dl) tuvieron una mayor prevalencia de hiperlipidemia²⁴. En nuestro país, en el registro de Arrobas Velilla et al.²⁵ el 29,58% de las muestras analizadas presentaron Lp(a) > 50 mg/dl y el 1,52% > 180 mg/dl.

La medición del C-LDL incluye el C-Lp(a), que puede contribuir aproximadamente entre un 30 y un 45% al C-LDL medido²⁶. Por tanto, cuando la masa total de Lp(a) es alta, la contribución de C-Lp(a) al C-LDL es significativa^{26,27}. Y así, los niveles altos de Lp(a) generados genéticamente aumentan falsamente el C-LDL calculado y, de forma independiente, el riesgo de EAC²⁸. Por lo tanto, el colesterol calculado debe modificarse para tener en cuenta el colesterol asociado a la Lp(a) mediante la fórmula de Dalhen²².

El THL usado de forma habitual en el tratamiento de la hipercolesterolemia (estatinas y ezetimibe) no disminuye los niveles de Lp(a), por lo que en pacientes con enfermedad cardiovascular con niveles elevados de Lp(a) puede ser más complicada la reducción a los niveles de C-LDL que establecen las guías ESC/EAS actuales (< 55 mg/dl).

En nuestro estudio, los sujetos con niveles de Lp(a) > 50 mg/dl presentaban un perfil lipídico más desfavorable

que aquellos con Lp(a) ≤ 50 mg/dl; los niveles de colesterol total y C-LDL eran más elevados en los primeros. Esto refleja que el C-LDL calculado también mide la Lp(a). Ninguno de los métodos utilizados para determinar el C-LDL nos permiten discernir entre el colesterol de las partículas de LDL y Lp(a), por lo que deben informarse juntos como C-LDL, el cual incluye «C-LDL + C-Lp(a)»²⁶. En casos donde Lp(a) es muy baja, esta limitación no es clínicamente importante, sin embargo, a medida que aumenta Lp(a) también aumenta su contribución al C-LDL, y limita la correcta interpretación de la contribución de cada uno. Los estudios bioquímicos han evidenciado que el contenido de C-Lp(a) como porcentaje de la masa de Lp(a) varía de 20 a 45% dependiendo del individuo y el nivel basal de Lp(a)^{26,29}, de tal manera que en pacientes con elevaciones extremas de Lp(a) y un C-LDL controlado, C-LDL puede ser predominantemente o casi completamente C-Lp(a). Así, en pacientes tratados con dosis altas de estatinas y en los que no conseguimos una reducción «esperada» de C-LDL, su verdadero C-LDL puede ser muy bajo y son menos sensibles a una mayor reducción de C-LDL debido a que tienen una significativa proporción de su C-LDL en partículas Lp(a). En estos individuos con Lp(a) elevada, una fracción importante de C-LDL, tanto actual como basal, puede ser transportada por partículas de Lp(a) y contribuir de forma sustancial al C-LDL calculado, y en ellos las estatinas y ezetimibe sólo reducen el C-LDL, no el C-Lp(a).

En un reciente estudio³⁰ se observó una fuerte correlación positiva entre la concentración sérica de Lp(a) y el porcentaje de sobreestimación de C-LDL, y que a medida que aumentaba la concentración de Lp(a) no había una variación significativa en el porcentaje de disminución del C-LDL corregido durante el tratamiento con atorvastatina.

Nosotros observamos que en el subgrupo de pacientes con niveles de C-LDL basal > 130 mg/dl, y que además tienen niveles de Lp(a) > 50 mg/dl, conseguimos menores reducciones de C-LDL que en aquellos con Lp(a) ≤ 50 mg/dl, a pesar de un uso de THL más intensivo. Estas observaciones pueden tener implicaciones terapéuticas y en los objetivos de tratamiento de C-LDL. En nuestro estudio, el uso de THL de combinación fue significativamente superior en individuos con niveles más elevados de Lp(a). A pesar de ello, los niveles de C-LDL alcanzados en individuos con

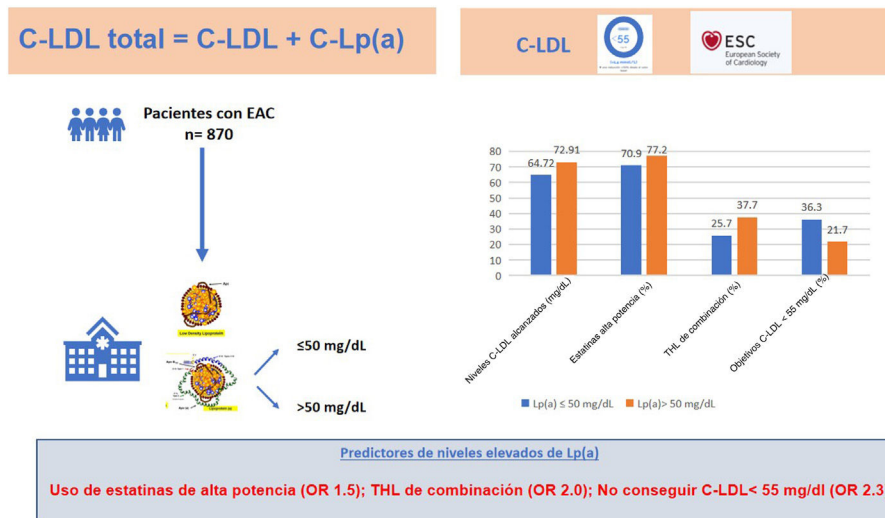


Figura 1 Resumen del estudio que incluye los resultados más relevantes del mismo en pacientes con Lp(a) > 50 mg/dL y Lp(a) ≤ 50 mg/dL.

C-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; C-Lp(a): colesterol unido a lipoproteína (a); EAC: enfermedad arterial coronaria; OR: odds ratio; THL: tratamiento hipolipidemiante.

Lp(a) > 50 mg/dL fueron significativamente más elevados que en los que tenían Lp(a) ≤ 50 mg/dL, lo que refleja una cierta «resistencia» en la consecución de objetivos en pacientes con valores elevados de Lp(a). Esa «resistencia» al THL de alta intensidad que hemos comprobado en nuestro estudio ya fue mostrada en el ensayo FOURIER, donde los pacientes con los niveles más altos de Lp(a) basales no pudieron alcanzar niveles muy bajos de C-LDL (< 20 mg/dL)³¹. En el estudio de Verbeek et al. se destaca la trascendencia clínica de este hecho³², ya que para un mismo nivel dado de C-LDL, el riesgo de EAC aumentó en un 40-50% cuando los valores de Lp(a) fueron ≥ 50 mg/dL, y además constatan que los niveles altos de Lp(a) también están estrechamente asociados con resultados clínicos adversos en sujetos con valores bajos de C-LDL.

Esto es indicativo de que con los actuales THL será muy difícil conseguir los objetivos en pacientes con Lp(a) elevada y EAC, y serán necesarios nuevos fármacos que además reduzcan los niveles de Lp(a).

En nuestro estudio, a pesar de que un porcentaje mayor de pacientes con niveles elevados de Lp(a) (> 50 mg/dL) estaban tratados con estatinas de alta potencia y THL de combinación con ezetimibe, no conseguimos una reducción hasta niveles objetivo de C-LDL con respecto a los que tenían niveles menores de Lp(a) (≤ 50 mg/dL). Esto nos lleva a promover el uso de fármacos que puedan disminuir la Lp(a).

En la [figura 1](#) se presenta un resumen de las principales conclusiones del estudio.

Conclusiones

La prevalencia de niveles elevados de Lp(a) (> 50 mg/dL) es mayor en individuos con EAC que lo descrito en la población general.

Las concentraciones elevadas de Lp(a) se asocian con niveles más altos de C-LDL y en estos pacientes existe una

dificultad para conseguir unos niveles de C-LDL óptimos según establecen las guías de práctica clínica.

En el contexto de riesgo cardiovascular muy alto y extremadamente alto y niveles de Lp(a) elevados es necesario el uso de otros fármacos dirigidos específicamente a Lp(a), ya que la terapia con estatinas de alta potencia y ezetimibe es ineficaz para reducir la Lp(a) y, por lo tanto, conseguir los niveles de C-LDL que se establecen en las guías de práctica clínica es muy difícil.

Fortalezas y limitaciones del estudio

Una de las principales fortalezas del estudio es la población de estudio bien caracterizada, con evidencia angiográfica de EAC y perfiles lipídicos completos. Una limitación es la ausencia de niveles basales de C-LDL antes del inicio del tratamiento hipolipidemiante en un 27,5% de los individuos, en los que se tuvo que calcular sin tratamiento previo utilizando los factores de conversión publicados.

¿Qué se sabe del tema?

- La determinación del C-LDL incluye el colesterol transportado por las LDL y el de Lp(a).
- La concentración de Lp(a) influye en los niveles de C-LDL.
- Se sabe poco sobre cómo los niveles de Lp(a) influyen en la consecución de objetivos de C-LDL en pacientes de alto riesgo establecidos por las guías de práctica clínica actuales.

¿Qué aporta de nuevo?

- Los pacientes con Lp(a) > 50 mg/dl presentan niveles de C-LDL más elevados.
- En los pacientes con enfermedad arterial coronaria con niveles de Lp(a) > 50 mg/dl es más difícil alcanzar el objetivo de C-LDL < 55 mg/dl establecidos en las guías.
- Estos pacientes con Lp(a) elevada tienen un THL más potente, con más estatinas de alta potencia y tratamiento de combinación con ezetimiba.
- Para conseguir alcanzar los objetivos de C-LDL < 55 mg/dl en pacientes con Lp(a) > 50 mg/dl son necesarios nuevos fármacos, como inhibidores de PCSK9 o anti-ARN.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Shah NP, Pajidipati NJ, McGarrah RW, Navar AM, Vemulapalli S, Blazing MA, et al. Lipoprotein(a): An update on a marker of residual risk and associated clinical manifestations. *Am J Cardiol*. 2020;126:94–102.
- Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: Insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res*. 2016;57:1953–75.
- van der Valk FM, Bekkering S, Kroon J, Yeang C, Van den Bossche J, van Buul JD, et al. Oxidized phospholipids on lipoprotein(a) elicit arterial wall inflammation and an inflammatory monocyte response in humans. *Circulation*. 2016;134:611–24.
- Rawther T, Tabet F. Biology, pathophysiology and current therapies that affect lipoprotein (a) levels. *J Mol Cell Cardiol*. 2019;131:1–11.
- Ong KL, McClelland RL, Allison MA, Cushman M, Garg PK, Tsai MY, et al. Lipoprotein (a) and coronary artery calcification: Prospective study assessing interactions with other risk factors. *Metabolism*. 2021;116:154706.
- Burgess S, Ference BA, Staley JR, Freitag DF, Mason AM, Nielsen SF, et al. European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition–Cardiovascular Disease (EPIC-CVD) Consortium. Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein(a)-lowering therapies: A Mendelian randomization analysis. *JAMA Cardiol*. 2018;3: 619–27.
- Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: The Copenhagen City Heart Study. *Circulation*. 2008;117:176–84.
- Ray KK, Vallejo-Vaz AJ, Ginsberg HN, Davidson MH, Louie MJ, Bujas-Bobanovic M, et al. Lipoprotein(a) reductions from PCSK9 inhibition and major adverse cardiovascular events: Pooled analysis of alirocicab phase 3 trials. *Atherosclerosis*. 2019;288:194–202.
- Sánchez Muñoz-Torrero JF, Rico-Martín S, Álvarez LR, Aguilar E, Alcalá JN, Monreal M, FRENA Investigators. Lipoprotein (a) levels and outcomes in stable outpatients with symptomatic artery disease. *Atherosclerosis*. 2018;276:10–4.
- Tsimikas S. A test in context: Lipoprotein(a): Diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:692–711.
- Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, Koschinsky ML, McNeal CJ, Nordestgaard BG, et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2019;13:374–92.
- Tsimikas S, Stroes ESG. The dedicated “Lp(a) clinic”: A concept whose time has arrived? *Atherosclerosis*. 2020;300:1–9.
- Trinder M, DeCastro ML, Azizi H, Cermakova L, Jackson LA, Frohlich J, et al. Ascertainment bias in the association between elevated lipoprotein(a) and familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2682–93; Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, Cermakova L, Jackson LA, Frohlich J, et al. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation*. 2017;135:2133–44.
- Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovannucci P, Bray S, Kiru G, et al., DA VINCI study. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: The DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28:1279–89.
- Kotseva K, de Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26:824–35.
- Vázquez García R, Puche García JE, Mialdea Salmerón D, Bartolomé Mateos D, Delgado Nava W. Virtual lipid clinic after acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol*. 2022;75:91–2.
- Schwarz A, Demuth I, Landmesser U, Haghighi A, König M, Steinhagen-Thiessen E. Low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients with clinical evidence of familial hypercholesterolemia and elevated Lp(a). *Lipids Health Dis*. 2022;21:114.
- Tsimikas S, Karwowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, Tardif JC, Baum SJ, Steinhagen-Thiessen E, et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2020;382:244–55.
- Deshmukh HA, Colhoun HM, Johnson T, McKeigue PM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Genome-wide association study of genetic determinants of LDL-c response to atorvastatin therapy: Importance of Lp(a). *J Lipid Res*. 2012;53:1000–11.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: Current status. *Eur Heart J*. 2010;31:2844–53.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18:499–502.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al., ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111–88.
- Dahlén GH. Potential significance of Lp(a) lipoprotein: Clinical and methodological aspects. En: Bearn AG, editor. *Genetics of coronary heart disease*. Oslo: University of Oslo; 1992. p. 75–88.
- Afshar M, Pilote L, Dufresne L, Engert JC, Thanassoulis G. Lipoprotein(a) interactions with low-density lipoprotein cholesterol and other cardiovascular risk factors in premature acute coronary syndrome (ACS). *J Am Heart Assoc*. 2016;5, e003012.

25. Arrobas Velilla T, Fabiani de la Iglesia J, Martín Pérez S, Calbo Caballos L, Gómez Barrado JJ, León Justel A, en representación del Grupo de Trabajo de Riesgo Cardiovascular de la Sociedad Andaluza de Análisis Clínicos y colaboradores. Lipoprotein(a) in a selection of hospitals in Andalusia and Extremadura. Underdiagnosed and underused? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75:844–5.
26. Yeang C, Witztum JL, Tsimikas S. 'LDL-C'=LDL-C+Lp(a)-C: Implications of achieved ultra-low LDL-C levels in the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 era of potent LDL-C lowering. *Curr Opin Lipidol*. 2015;26:169–78.
27. Nordestgaard BG, Langlois MR, Langsted A, Chapman MJ, Aakre KM, Baum H, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: Consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Atherosclerosis*. 2020;294:46–61.
28. Berberich AJ, Hegele RA. The complex molecular genetics of familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16:9–20.
29. Viney NJ, Yeang C, Yang X, Xia S, Witztum JL, Tsimikas S. Relationship between 'LDL-C', estimated true LDL-C, apolipoprotein B-100, and PCSK9 levels following lipoprotein(a) lowering with an antisense oligonucleotide. *J Clin Lipidol*. 2018;12:702–10.
30. Navarro A, Cabezas-Agrícola JM, Hermida FJ. Effect of lipoprotein (a) on the analytical determination of low-density lipoprotein cholesterol (LDLc) and its influence on pharmacological treatment with atorvastatin. *Scand J Clin Lab Invest*. 2022;82:513–7.
31. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: A prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017;390:1962–71.
32. Verbeek R, Hoogeveen RM, Langsted A, Stiekema LCA, Verweij SL, Hovingh GK, et al. Cardiovascular disease risk associated with elevated lipoprotein(a) attenuates at low low-density lipoprotein cholesterol levels in a primary prevention setting. *Eur Heart J*. 2018;39:2589–96.