

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

"GENÉTICA DE LA LP (A) Y ASOCIACIÓN CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR"

Requisito previo para optar por el Título de Licenciada en Laboratorio Clínico

Modalidad: Artículo Científico

Autora: Medina Cabrera, Anggy Thalia

Tutor: Md. MSc. Path. Yauli Flores, Carlos Fernando

Ambato – Ecuador

Febrero 2025

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de Tutor del Artículo Científico sobre el tema:

“GENÉTICA DE LA LP (A) Y ASOCIACIÓN CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR” desarrollado por Medina Cabrera Anggy Thalia, estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico, considero que reúne los requisitos técnicos, científicos y corresponden a lo establecido en las normas legales para el proceso de graduación de la Institución; por lo mencionado autorizo la presentación de la investigación ante el organismo pertinente, para que sea sometido a la evaluación de docentes calificadores designados por el H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, febrero 2025

EL TUTOR



Yauli Flores, Carlos Fernando

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el Artículo de Revisión **"GENÉTICA DE LA LP (A) Y ASOCIACIÓN CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR",** como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones, son de autoría y exclusiva responsabilidad de la compareciente, los fundamentos de la investigación se han realizado en base a recopilación bibliográfica y antecedentes investigativos

Ambato, febrero 2025

LA AUTORA

Firmado electrónicamente por:
ANGGY THALIA MEDINA CABRERA

Medina Cabrera, Anggy Thalia

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Md. MSc. Path. Yauli Flores Carlos Fernando con CC: 1803509908 en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **"GENÉTICA DE LA LP (A) Y ASOCIACIÓN CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR"**, Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, febrero 2025



.....

Yauli Flores, Carlos Fernando

C.C: 1803509908

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Medina Cabrera Anggy Thalia con C.C: 1600830010 en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **"GENÉTICA DE LA LP (A) Y ASOCIACIÓN CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR"**, Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, febrero 2025

Firmado electrónicamente por:
ANGGY THALIA MEDINA CABRERA

.....

Medina Cabrera, Anggy Thalia

C.C: 1600830010

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador, aprueban en el informe del Trabajo de Titulación: "**"GENÉTICA DE LA LP (A) Y ASOCIACIÓN CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR"**, de Medina Cabrera Anggy Thalia, estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico.

Ambato, febrero 2025

Parar su constancia firma

……

Presidente

.....…… .....……

1er Vocal 2 do Vocal

Bionatura Journal
Ibero-American Journal of Biotechnology and Life Sciences

Acceptance Letter and Publication Certificate

December 7, 2024

Dear Authors:

We are pleased to inform you that your article, " **Genética de la Lp(a) y asociación con el riesgo cardiovascular** " has been accepted for publication in the Bionatura Journal.

Experts in the field have carefully reviewed their article, which has been considered a valuable contribution to the scientific literature. We thank you for your hard work and dedication.

The expected publication date for their article is March 15, 2025, and will be available online.

To celebrate this achievement, we proudly award them this Certificate of Publication:

Carlos Fernando Yauli Flores. , Anggy Thalia Medina Cabrera. : Genética de la Lp(a) y asociación con el riesgo cardiovascular. Date of publication: March 15, 2025 DOI: http://dx.doi.org/10.70099/BJ/2025.02.01.

This certificate confirms that the article has been reviewed and accepted by a committee of experts and meets the quality standards of the Bionatura Journal.

We are honored to publish your work and hope this recognition will encourage you to continue conducting high-quality research.

Sincerely yours,

Bionatura Journal Editorial Team

55104442F NELSON FRANCISCO SANTIAGO (R: B56379233)

Firmado digitalmente por 55104442F NELSON FRANCISCO SANTIAGO (R: B56379233)
Fecha: 2024.12.07 18:02:49 +01'00'

Profesor Nelson Santiago Vispo, Ph.D.
Editor in Chief Bionatura Journal
editor@bionaturajournal.com
Editorial Clinical Biotec SL,
santiago@clinicalbiotec.com

clinicalBiotec

DEDICATORIA

A mis padres, por ser mi ejemplo de perseverancia y amor incondicional, por enseñarme a soñar en grande y darme las alas para lograrlo. Quienes con su sacrificio, amor y dedicación me han enseñado que no hay sueño imposible cuando se tiene fe y constancia.

A mis hermanos José, Kevin y mi cuñada Doménica, por ser ese refugio de risas, compañía y apoyo que nunca me dejó sentirme sola.

A mis amigos, Dony y John, por su amistad incondicional durante todo este tiempo.

A mi querido gatito Tom, por ser mi silencioso cómplice, siempre a mi lado en los momentos de estudio y desvelo, con su mirada que todo lo entiende.

A mi fiel perrito Jack, por su cariño inagotable y esa alegría que solo él sabe dar, siendo un amigo leal en cada paso del camino.

Al amor de mi vida Ariel, mi compañero inquebrantable, mi mayor admirador en los triunfos. Gracias por sostenerme cuando sentía que no podía más y por creer en mí incluso cuando yo dudaba de mis propias capacidades.

.

Anggy Medina

AGRADECIMIENTO

A Dios, por ser mi guía y fortaleza en todo momento, iluminando mi camino y dándome las fuerzas necesarias para superar cada desafío.

A mis padres, por su amor incondicional, sacrificio y apoyo constante. Gracias por enseñarme con su ejemplo que el esfuerzo y la dedicación son la clave para alcanzar los sueños más grandes.

A mi tutor, Md. MSc. Path. Carlos Fernando Yauli Flores por su valiosa guía, paciencia y conocimientos compartidos a lo largo de este proceso. Su orientación ha sido fundamental para la culminación de este trabajo.

A los docentes de la carrera de Laboratorio Clínico de la Universidad Técnica de Ambato, por su dedicación y compromiso en mi formación profesional, brindándome los conocimientos necesarios para alcanzar mis metas.

Anggy Medina

“GENÉTICA DE LA LP (A) Y ASOCIACIÓN CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR”

RESUMEN

La variabilidad genética afecta los niveles y la función de la lipoproteína(a) [Lp(a)], especialmente a través de las isoformas de apolipoproteína(a). Las isoformas con menos repeticiones KIV-2 generan niveles más altos de [Lp(a)] y tienen una mayor afinidad por el plasminógeno, lo que inhibe la fibrinólisis y aumenta el riesgo de trombosis y eventos cardiovasculares, aunque el 80-90% de la variación de [Lp(a)] es genética, factores no genéticos, como la dieta y las hormonas, también influyen en esta partícula. La [Lp(a)] se asocia con diversas patologías cardiovasculares, incluyendo la enfermedad coronaria y la aterosclerosis, contribuyendo a la inflamación y formación de la placa ateromatosa, además, se ha vinculado a un mayor riesgo de accidente cerebrovascular, lo que resalta su papel protrombótico al interferir con la fibrinólisis. En mujeres postmenopáusicas, se observa un aumento en los niveles de [Lp(a)], lo que puede incrementar el riesgo cardiovascular, y a pesar de la variedad de métodos para medir [Lp(a)], la estandarización sigue siendo un desafío.

PALABRAS CLAVES: LIPOPROTEÍNA(A), GENÉTICA, POLIMORFISMO, RIESGO CARDIOVASCULAR, ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

“GENÉTICA DE LA LP (A) Y ASOCIACIÓN CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR”

ABSTRACT

Genetic variability affects the levels and function of lipoprotein(a) [Lp(a)], mainly through apolipoprotein(a) isoforms. Isoforms with fewer KIV-2 repeats generate higher levels of [Lp(a)] and have a greater affinity for plasminogen, which inhibits fibrinolysis and increases the risk of thrombosis and cardiovascular events. Although 80-90% of the variation in [Lp(a)] is genetic, non-genetic factors, such as diet and hormones, influence this particle. [Lp(a)] is associated with various cardiovascular diseases, including coronary heart disease and atherosclerosis, contributing to inflammation and the formation of atheromatous plaque. It has also been linked to an increased risk of stroke, which highlights its prothrombotic role by interfering with fibrinolysis. In postmenopausal women, there is an increase in [Lp(a)] levels, which can increase cardiovascular risk, and despite the variety of methods to measure [Lp(a)], standardization remains a challenge.

KEYWORDS. LIPOPROTEIN(A), GENETICS, POLYMORPHISM, CARDIOVASCULAR RISK, CARDIOVASCULAR DISEASE

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de mortalidad a nivel mundial, siendo responsables de aproximadamente el 30% de las muertes anuales que equivale a 17,9 millones de casos, a pesar de los avances en la identificación de factores de riesgo y la implementación de diversas intervenciones farmacológicas[1–3]. Los factores clave en este riesgo son las concentraciones séricas de lipoproteínas, especialmente la lipoproteína(a), que es un importante marcador de riesgo cardiovascular[1,2,4].

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada 4 de 5 muertes son provocadas por cardiopatías y accidentes cardiovasculares debido a factores conductuales y de entorno lo que ha recalcado la necesidad de implementar estrategias preventivas más efectivas[3]. En 2018 se reportó que aproximadamente 1.400 millones de personas mostraban un valor de lipoproteína (a) superior a los 50 mg/dL; según National Heart Lung and Blood Institute, citada por Al Hageh y colaboradores[5]; asimismo el 20% a nivel mundial presentan concentraciones elevadas de esta molécula[6].

La lipoproteína(a), descubierta por Kåre Berg en 1963 en Noruega, es una lipoproteína plasmática compuesta por una partícula de lipoproteína de baja densidad (LDL) unida a una proteína específica denominada apolipoproteína (a) y apolipoproteína B100 mediante un puente de disulfuro[6–8]. Su importancia radica en la fuerte asociación con enfermedades cardiovasculares (ECV), como la aterosclerosis, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, por lo que es reconocida como un factor de riesgo independiente[9,10].

Los niveles de [Lp(a)] en plasma muestran una gran variabilidad entre individuos, determinada en gran medida por factores genéticos, particularmente el gen LPA, que codifica para la apolipoproteína (a), donde polimorfismos genéticos en el gen afectan significativamente la concentración de [Lp(a)] en el plasma[4,9,10].

Varias literaturas mencionan que niveles elevados de Lp(a) están asociados con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, independientemente de otros factores de riesgo tradicionales como el colesterol LDL, la presión arterial y el tabaquismo[1,10,11]. Estos datos han motivado una creciente atención hacia la [Lp(a)] en la investigación biomédica y clínica.

La evidencia tanto observacional como genética sugiere una fuerte relación causal entre las altas concentraciones de lipoproteína(a) y el riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular, aunque los detalles precisos de los mecanismos fisiopatológicos no están completamente definidos, se cree que

tanto la partícula LDL como la apolipoproteína (a) unida a la apolipoproteína B están involucradas[1,12].

Este artículo aborda la variabilidad genética de la lipoproteína (a) [Lp(a)] y su relación con el riesgo de enfermedades cardiovasculares, a través de una revisión exhaustiva de la literatura científica. Una comprensión más profunda de estos aspectos genéticos permitirá el desarrollo de estrategias más efectivas para la prevención, diagnóstico y tratamiento de las ECV en personas con niveles elevados de [Lp(a)], especialmente en el área de laboratorio con un enfoque en la lipoproteína(a) como un biomarcador para enfermedades cardiovasculares.

DESARROLLO

Bioquímica y estructura de la Lp(a)

La lipoproteína (a) está compuesta por un núcleo rico en lípidos, principalmente de ésteres de colesterilo, asociados con una glicoproteína llamada apolipoproteína (a) que se une a la apolipoproteína B100 mediante un único enlace disulfuro específicamente en el KIV-9 de la [apo(a)][1,6,13,14]. La [apo(a)] conocida también como “antígeno de lipoproteína(a)” presenta diferentes tamaños por individuo, además es codificada por el gen LPA y contiene múltiples dominios tipo kringle, estructuras en forma de anillo estabilizadas por enlaces disulfuro[6,15,16].

La apolipoproteína(a) presenta una alta similitud estructural con el plasminógeno, lo que le permite interferir con la fibrinólisis al competir con este por los mismos sitios de unión[17,18]. Se ha sugerido que los niveles elevados de [Lp(a)] podrían haber tenido un valor evolutivo al promover una respuesta más rápida en la coagulación, lo que facilita la cicatrización de heridas y mejora la hemostasia en situaciones críticas[12,17].

Apo(a) incluye kringle IV se divide en tipos del 1 al 10 y kringle V. El tipo KIV 2 posee cantidades variables de copias, desde 5 hasta más de 40, determinadas por el gen LPA, donde el número de repeticiones de KIV-2 está inversamente correlacionado con los niveles plasmáticos de [Lp(a)], por tal motivo presenta variaciones en su masa molecular que puede oscilar de los 300 a 800 kDA[1,7,13,14].

La apolipoproteína(a) contiene aproximadamente un 28% de carbohidratos y se une a los fosfolípidos oxidados a través del dominio KIV tipo 10. Esta unión está

vinculada a procesos proinflamatorios y proaterogénicos, desencadenan una respuesta inflamatoria que contribuye a la acumulación de células inflamatorias y lipídicas en las paredes vasculares, que forman placas ateroscleróticas y aumenta el riesgo cardiovascular[1,13,17].

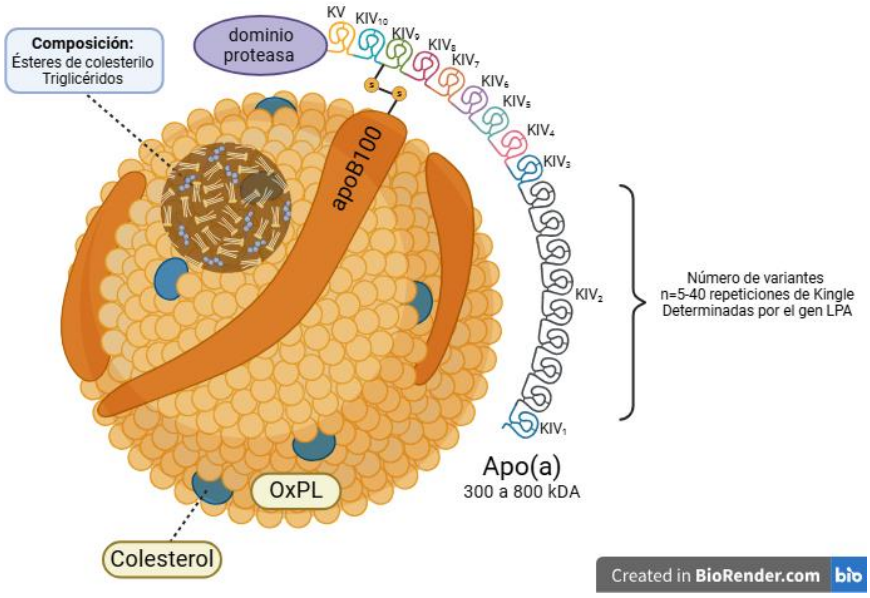


Figura 1. Composición de la Lp(a) asociada con la apo(a) y apoB100 mediante un puente de disulfuro.

Se ha señalado que los niveles elevados de [Lp(a)] son un factor de riesgo causal para la estenosis aórtica valvular (EAV), una condición en la que válvula aórtica se estrecha e impide el flujo adecuado de sangre desde el corazón; aunque el mecanismo exacto por el cual [Lp(a)] contribuye a EAV no está completamente claro, se ha propuesto que su papel puede estar relacionado con un efecto en la cicatrización de heridas que al mismo tiempo promueve la progresión de la estenosis[4,12].

Uno de los principales mecanismos es la variación en la tasa de secreción de apo(a) según el tamaño de sus isoformas. Las isoformas grandes de [apo(a)] son retenidas más tiempo en el retículo endoplásmico y están sujetas a mayor degradación por el proteosoma. Este proceso contribuye a la correlación inversa entre el tamaño de la isoforma de [apo(a)] y los niveles plasmáticos de [Lp(a)][1,13,19].

El ensamblaje de las partículas de [Lp(a)] ocurre en dos etapas: primero, se forman interacciones no covalentes dependientes de lisina entre [apo(a)] y

[apo(B)]; luego, se establecen enlaces disulfuro covalentes entre ellas, lo que da lugar a las partículas de [Lp(a)]. Este enlace covalente se produce extracelularmente, posiblemente mediante una enzima similar a la oxidasa secretada por las células[1].

Otros factores que afectan los niveles plasmáticos de [Lp(a)], como la modulación de la expresión del gen LPA, la estabilidad del mRNA de diferentes tamaños de transcritos de LPA, y la regulación de la traducción de [apo(a)] en función del tamaño de sus isoformas, aunque el hígado es el principal sitio de catabolismo de [Lp(a)], se sugiere que receptores como el receptor de LDL (LDLR), de plasminógeno como PLG-R_{KT}, y otros receptores hepáticos como SR-B1, LRP1, y LRP8 podrían desempeñar un papel en la eliminación de [Lp(a)][19].

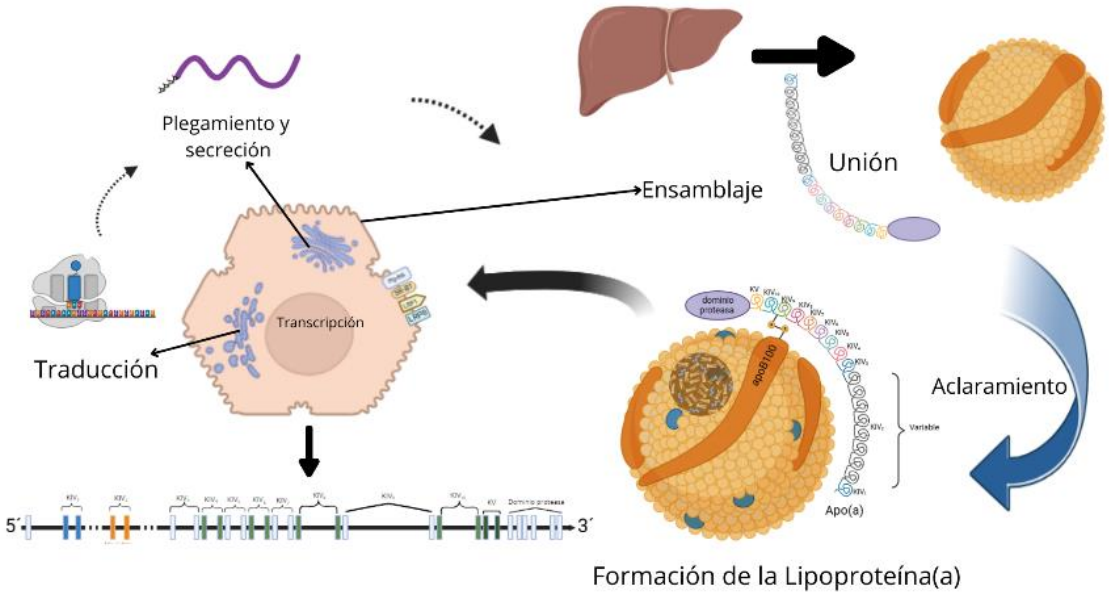


Figura 2. Biosíntesis y catabolismo de la Lp(a). Representación de la dependencia de la lipoproteína(a) mediante la expresión de apolipoproteína(a) en el hígado, que regula sus niveles plasmáticos.

Gen LPA y su variabilidad

La variabilidad genética del gen LPA es el principal determinante de los niveles plasmáticos de la lipoproteína (a)[9]. Este gen, localizado en el cromosoma 6q26-

27, codifica la apolipoproteína (a), y su variabilidad se ha asociado con diferentes riesgos de enfermedades cardiovasculares[2,16]. Los polimorfismos y variaciones en el número de repeticiones de kringle IV tipo 2 son las principales formas de variabilidad genética que afectan la concentración de [Lp(a)][9].

El gen LPA es de herencia autosómica dominante[16], se encuentra compuesto por 27 exones no repetitivos, incluye las regiones UTR 5' y 3', un dominio proteasa y varios dominios kringle (K). Cada dominio kringle está formado por dos exones cortos con alta homología entre ellos. La variabilidad en el número de copias del dominio KIV-2, que puede variar desde 5 hasta más de 40, es significativa para la diversidad genética[20].

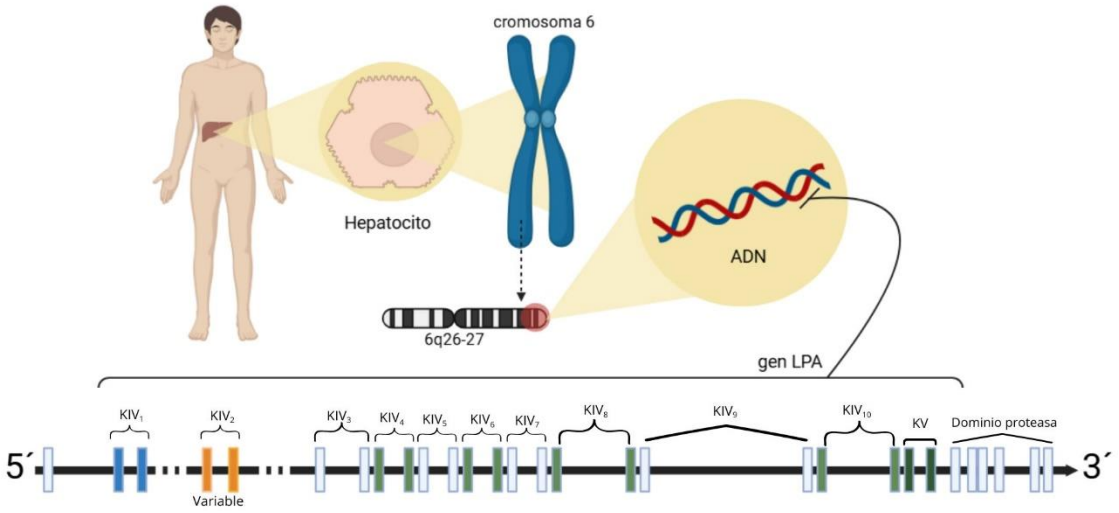


Figura 3. Ubicación, estructura y variabilidad del gen LPA. La ilustración señala la ubicación del gen LPA en el cromosoma 6q26-27, que determina los niveles plasmáticos de lipoproteína(a), mediante los polimorfismos y el número de repeticiones del kringle IV tipo 2.

Los intrones del gen LPA contienen elementos retrotransposones LINE-1, que pueden afectar la variación estructural y la expresión del gen. Cada repetición del KIV-2 incluye un exón, un intrón largo y otro exón, lo que contribuye a la amplia gama de genotipos posibles[20,21].

El gen LPA, que codifica la apolipoproteína (a), juega un papel crucial en esta determinación. El número de repeticiones del tipo KIV-2 en la secuencia del gen

que codifica la apolipoproteína (a) [apo(a)] es una de las principales variantes genéticas que determinan los niveles plasmáticos de lipoproteína (a) [Lp(a)][9].

Los niveles plasmáticos de [Lp(a)] varían considerablemente entre individuos y entre etnias, oscilan desde menos de 0.1 mg/dl hasta más de 300 mg/dl en europeos. En africanos, los niveles plasmáticos de [Lp(a)] pueden ser hasta tres veces más altos que en europeos y asiáticos, y hasta cuatro veces más altos que en chinos[6,7].

Cuanto mayor sea el número de repeticiones de KIV-2, menores serán los niveles de Lp(a) en el plasma. Este número de repeticiones explica aproximadamente el 27% de la variación interindividual en los niveles de Lp(a) en individuos blancos daneses según el Estudio de Población General de Copenhagen[7].

Polimorfismos de Nucleótido Único (SNP)

Los polimorfismos de nucleótido único (SNPs) en el gen LPA han sido ampliamente estudiados debido a su influencia en los niveles de [Lp(a)][4]. Algunos SNPs pueden aumentar o disminuir la expresión del gen LPA, con la disminución de la producción de [apo(a)] y, por lo tanto, los niveles plasmáticos de [Lp(a)][2,4].

Las variantes genéticas rs3798220, rs10455872, rs3127596, rs6415084, rs9364559 y rs3127596 han sido asociadas con un aumento significativo en los niveles de [Lp(a)] y, consecuentemente, con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares[12]. Estos SNPs alteran la estructura de la [apo(a)], la funcionalidad y capacidad de interactuar con otros componentes de la lipoproteína, lo que podría intensificar su rol en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular[9].

Los polimorfismos rs10455872 y rs3798220 han sido asociados con un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular en poblaciones de origen europeo, además, en pacientes con estenosis de la arteria carótida[22,23], mientras que, en poblaciones asiáticas, como los chinos y japoneses los polimorfismos rs6415084 y rs9364559 tienen una mayor prevalencia y están vinculados a un mayor riesgo de aterosclerosis[24]. Además, la variante rs3127596 se ha encontrado en diversas poblaciones[25].

Repeticiones en Tándem del Kringle IV-2 (KIV-2)

El número de repeticiones en tándem del kringle IV tipo 2 (KIV-2) en el gen LPA es una de las características genéticas que determinan los niveles de [Lp(a)][2]. Las repeticiones KIV-2 son una serie de dominios kringle en la [apo(a)], y su número puede variar ampliamente entre individuos, desde menos de 5 hasta más de 40 copias[1,7].

Existe una correlación inversa entre el número de repeticiones KIV-2 y los niveles plasmáticos de [Lp(a)]; es decir, un menor número de repeticiones está asociado con niveles más altos de [Lp(a)]. Esta variabilidad se debe a que las isoformas de [apo(a)] con menos repeticiones de KIV-2 son ensambladas y secretadas de forma más eficiente como [Lp(a)] en el plasma[1].

Efecto de la Variabilidad Genética en la Función de Lp(a)

La variabilidad genética no solo afecta los niveles de [Lp(a)] en el plasma, sino también su función. Las diferentes isoformas de [apo(a)] resultantes de estas variaciones genéticas pueden tener capacidades distintas para interactuar con componentes del sistema hemostático y con las paredes arteriales. En particular, las isoformas con menos repeticiones KIV-2, que generan niveles más altos de [Lp(a)], pueden tener una mayor afinidad por los sitios de unión al plasminógeno para inhibir la fibrinólisis y promueve la formación de coágulos[1,9].

Se ha observado que los portadores de alelos que incrementan los niveles de lipoproteína(a) tienen un riesgo elevado de eventos cardiovasculares mayores, lo que resalta la importancia de estos marcadores genéticos como predictores de enfermedad cardiovascular[2,4].

Factores que provocan variación de la Lp(a)

Entre 80 y 90% de la variación de los niveles de lipoproteína(a) en cada individuo están influenciados en su mayoría por factores genéticos[7]. A diferencia de otras lipoproteínas, los niveles de [Lp(a)] fluctúan mínimamente en respuesta a cambios en el estilo de vida o factores fisiológicos, sin embargo, ciertos factores no genéticos pueden afectar los niveles de [Lp(a)] como la dieta, hipertiroidismo, hipotiroidismo, hormonas sexuales endógenas, alcoholismo, drogas y enfermedades renales crónicas[7,15,26].

La función renal reducida, se asocia con niveles elevados de [Lp(a)], observados en condiciones como el síndrome nefrótico y en pacientes en diálisis, aunque los niveles tienden a disminuir después de un trasplante renal[27]. El hígado, como el sitio principal de síntesis de apolipoproteína(a), es fundamental en la regulación de los niveles plasmáticos de [Lp(a)][7]. La enfermedad del hígado graso no alcohólico, la cirrosis, la hepatitis C y el carcinoma hepatocelular están asociados con niveles significativamente más bajos de [Lp(a)] en comparación con individuos sanos[7].

Por otro lado, aunque la edad generalmente no tiene un efecto importante, algunas literaturas han sugerido que los niveles de [Lp(a)] pueden aumentar con la edad, especialmente en mujeres postmenopáusicas, lo que sugiere una posible influencia de los cambios hormonales[28,29].

Interacciones entre lipoproteína (a) y otros factores de riesgo cardiovascular

La asociación entre los niveles elevados de lipoproteína(a) y el riesgo de enfermedades cardiovasculares ha sido objeto de numerosas investigaciones[30]. Esta lipoproteína se ha identificado como un factor de riesgo independiente para diversas enfermedades cardiovasculares, y su mecanismo de acción puede contribuir a la aterogénesis y otros procesos fisiopatológicos[30].

Enfermedad Coronaria

Varios estudios han establecido una relación significativa entre las concentraciones elevadas de lipoproteína(a) y la enfermedad coronaria [1,5,8,9,13,31–34]. Los cuales demostraron que individuos con concentraciones elevadas de [Lp(a)] presentaban un mayor riesgo de desarrollar enfermedades coronarias, infarto de miocardio y enfermedades cardíacas isquémicas en comparación individuos sanos o sin estas enfermedades[34], además, estudios genéticos recientes han identificado variantes como rs10455872 y rs3798220 en el gen LPA que se asocian con un mayor riesgo de enfermedad coronaria, lo que refuerza la hipótesis de que niveles elevados de [Lp(a)] contribuyen directamente al riesgo de infarto de miocardio y otras enfermedades cardíacas isquémicas[34–36].

Estenosis de la válvula aórtica

La estenosis de la válvula aórtica, anteriormente considerada una enfermedad degenerativa, ha revelado recientemente que está relacionada con factores genéticos, lipídicos e inflamatorios. Inicialmente, se observó que los niveles altos de lipoproteína (a) estaban asociados con un mayor riesgo de estenosis aórtica, debido a la calcificación provocado por la [apo(a)][37,38].

Un estudio de asociación genómica identificó que el SNP rs10455872 del gen LPA presentó una fuerte asociación con la calcificación de la válvula aórtica y un aumento significativo en el riesgo de estenosis aórtica. Investigaciones posteriores, como las del Copenhagen General Population Study, encontraron que los niveles plasmáticos de [Lp(a)] superiores al percentil 95 estaban relacionados con un riesgo triplicado de estenosis aórtica[6].

La presencia de fosfolípidos oxidados en [Lp(a)] se asoció con un mayor riesgo de estenosis aórtica, confirmando que los niveles elevados de [Lp(a)] son un factor de riesgo causal para la enfermedad de la válvula aórtica, aunque se requiere más investigaciones para precisar su rol en las etapas de progresión de la enfermedad[7].

Arteriosclerosis

La lipoproteína(a) desempeña un papel crucial en la aterosclerosis al adherirse a la pared arterial y contribuir a la formación de placa aterosclerótica. Cuando [Lp(a)] se transfiere desde la circulación hacia la pared arterial, se concentra principalmente en la íntima y subíntima, donde su estructura lipoproteica y los sitios de unión a lisina de [apo(a)] facilitan su anclaje a la fibronectina y laminina del tejido extracelular[33,39].

Esta interacción favorece la acumulación de lipoproteína(a) [Lp(a)] en la pared arterial y promueve la conversión de macrófagos en células espumosas. Los macrófagos internalizan [Lp(a)] y se cargan de lípidos, transformándose en células espumosas que contribuyen al engrosamiento arterial y a la inflamación. Además, [Lp(a)] estimula la expresión de moléculas de adhesión y factores quimiotácticos, como VCAM-1 e ICAM-1, que atraen más células inflamatorias al sitio de la lesión[33,40].

La presencia de fosfolípidos oxidados (OxPLs) asociados a [Lp(a)] intensifica estos efectos al aumentar la quimiotaxis de células inflamatorias y la formación de células espumosas, así como al promover la inestabilidad de las placas ateroscleróticas[41], por lo tanto, [Lp(a)] juega un papel multifacético en la progresión de la enfermedad aterosclerótica[16,33].

La aterosclerosis presenta un alto riesgo cardiovascular debido a la acumulación de lípidos como la lipoproteína(a) en las paredes arteriales. Esta acumulación contribuye a la formación de placas ateroscleróticas que estrechan las arterias que reduce el flujo sanguíneo y aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares [42].

Enfermedad cerebrovascular

El impacto de la lipoproteína(a) [Lp(a)] como factor de riesgo para el accidente cerebrovascular ha sido menos investigado que en el caso de la enfermedad coronaria[6], no obstante, una revisión sistemática reciente que incluyó 41 estudios con 7,874 pacientes con accidente cerebrovascular isquémico mostró una asociación altamente significativa entre niveles elevados de [Lp(a)] y el riesgo de accidente cerebrovascular[6,43].

Es importante considerar que la heterogeneidad en los diseños de los estudios, la diversidad en las poblaciones incluidas y las posibles variables de confusión, como comorbilidades cardiovasculares preexistentes, pueden influir en la interpretación de estos hallazgos, además, aunque la asociación estadística es sólida, su traducción en términos de impacto clínico aún no está completamente definida, ya que faltan umbrales claros para niveles patológicos de Lp(a) en este contexto específico. Estos resultados subrayan la necesidad de investigaciones adicionales que no solo confirmen esta relación causal, sino que también exploren intervenciones terapéuticas dirigidas a reducir los niveles de Lp(a) como una estrategia preventiva para el accidente cerebrovascular.

Trombosis

La lipoproteína(a) posee un potencial protrombótico significativo, ya que reduce la activación del plasminógeno y la degradación de fibrina, al tiempo que incrementa la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) en las células endoteliales y aumenta la actividad del inhibidor de la vía del factor tisular. Estos mecanismos en conjunto resultan en una mayor activación de plaquetas y formación de trombos[44].

La lipoproteína(a) interfiere en el proceso fibrinolítico al competir con el plasminógeno por los sitios de unión al fibrinógeno, debido a su similitud estructural con el plasminógeno, la lipoproteína(a) se une a estos sitios sin transformarse en plasmina, lo que impide la disolución efectiva de los coágulos.

Esta inhibición de la fibrinólisis favorece la acumulación de fibrina, aumentando el riesgo de formación de trombos y la contribución a eventos cardiovasculares, como la trombosis en las arterias coronarias[44–46].

Diabetes Mellitus

En pacientes con diabetes tipo 1 bien controlada, los niveles de [Lp(a)] suelen ser similares a los observados en personas sanas. Sin embargo, en pacientes con diabetes tipo 2, los niveles de [Lp(a)] tienden a ser más bajos, lo que se atribuye a variaciones genéticas que afectan la expresión del gen [apo(a)][6]. Un estudio que incluyó a un cohorte de 80,000 participantes reveló que aquellos con un alto número de repeticiones KIV-2 presentaban niveles bajos de [Lp(a)], pero tenían un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2[47].

Así mismo, los portadores del SNP rs10455872, con niveles elevados de [Lp(a)], no presentaron un aumento en el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, por tal motivo se estableció que niveles bajos de [Lp(a)] podrían incrementar el riesgo de diabetes tipo 2, aunque esta asociación no fue evidente en individuos con niveles de [Lp(a)] superiores a la mediana[48].

Efectos de la Menopausia en los Niveles de Lp(a)

La relación entre la menopausia y los niveles de lipoproteína(a) es un área de creciente interés científico. Durante la transición a la menopausia, las mujeres experimentan una disminución significativa en los niveles de estrógenos, lo que puede influir en los niveles de [Lp(a)] porque estos inhiben la transcripción del gen LPA, y su disminución durante la menopausia puede llevar a un aumento en los niveles de [Lp(a)][49].

Las mujeres postmenopáusicas tienden a tener niveles más altos de [Lp(a)] en comparación con las mujeres premenopáusicas, lo que podría estar relacionado con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares. Además, la terapia de reemplazo hormonal (TRH) ha demostrado reducir significativamente los niveles de [Lp(a)] en mujeres menopáusicas, lo que revela que los cambios hormonales juegan un papel crucial en la regulación de [Lp(a)][50].

Este aumento de [Lp(a)] durante la menopausia se suma a otros cambios del perfil lipídico, como el aumento del colesterol total y del LDL-C. Por lo tanto, entender la influencia de los mecanismos fisiológicos de la menopausia en los

niveles de [Lp(a)] es vital para desarrollar estrategias efectivas para la gestión del riesgo cardiovascular en mujeres postmenopáusicas[51].

Metodologías de laboratorio clínico y análisis molecular para la medición de lipoproteína(a) [Lp(a)]

Para investigar la relación entre la lipoproteína(a) y el riesgo cardiovascular, así como la variabilidad genética del gen LPA, se emplean varios métodos de estudio esenciales. Estos incluyen el diseño de estudios genéticos, el análisis de asociación genética y los métodos de medición de [Lp(a)]. Cada uno de estos proporciona información para comprender cómo los factores genéticos y los niveles de [Lp(a)] afectan el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Análisis molecular y Genético

Diseño de Estudios Genéticos

El diseño de estudios genéticos es clave para investigar cómo las variantes del gen LPA influyen en los niveles de [Lp(a)] y el riesgo cardiovascular. Las técnicas como la PCR y la secuenciación de nueva generación (NGS) permiten identificar variantes genéticas, incluidas las repeticiones del kringle IV tipo 2 (KIV-2) y los SNPs asociados al riesgo cardiovascular. Estas metodologías permiten la identificación precisa de isoformas de [apo(a)] y la cuantificación del número de repeticiones de KIV-2[52]. Aunque estas técnicas ofrecen una resolución sin precedentes, su implementación en entornos clínicos aún enfrenta barreras como los costos elevados, la necesidad de experiencia técnica avanzada y la falta de estandarización en los análisis.

Estudios como los de asociación de genoma completo (GWAS) han sido fundamentales para identificar polimorfismos en LPA que afectan los niveles de [Lp(a)] y el riesgo cardiovascular. Además, se han desarrollado metodologías específicas para la detección de SNPs como rs10455872 y rs3798220, que están relacionados con un mayor riesgo cardiovascular, especialmente en poblaciones europeas. Estos estudios destacan las ventajas del análisis molecular para evaluar el impacto genético y cuantificar variaciones en las concentraciones de [Lp(a)][53]. El enfoque predominante en poblaciones europeas plantea la necesidad de expandir estas investigaciones a otras etnias, donde la contribución de LPA al riesgo cardiovascular puede diferir significativamente. evalúen intervenciones específicas basadas en estas variantes genéticas.

Análisis de Asociación Genética

Este proceso implica la realización de análisis de asociaciones estadísticas, como pruebas de chi-cuadrado y regresión logística, para determinar la significancia de las asociaciones entre variantes genéticas y los niveles de [Lp(a)][54]. Los análisis de efectos genéticos examinan el impacto de variantes específicas, como los SNPs en el gen LPA, en los niveles de [Lp(a)] y el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular[9].

Técnicas de Medición en Laboratorio Clínico

La medición precisa de la lipoproteína(a) [Lp(a)] es compleja debido a su estructura heterogénea, que incluye múltiples isoformas de tamaños variables. La cuantificación de [Lp(a)] se puede realizar en unidades de masa (mg/dL) o en concentraciones de partículas (nmol/L), pero cada método enfrenta desafíos significativos[12].

Método de Medición	Ventajas	Desventajas	Referencia
ELISA con Anticuerpos Monoclonales	Alta sensibilidad (88.8%) y especificidad (100%); medición precisa en nmol/L al superar la variabilidad del tamaño de [apo(a)].	Falta de especificidad para distintas isoformas de [Lp(a)]; costos más elevados en comparación con otros métodos.	54,14
Turbidimetría	Mide la masa total de [Lp(a)] en mg/dL; utiliza múltiples calibradores para minimizar sesgos; rápido y requiere poco volumen de muestra.	Subestima isoformas pequeñas y sobrestima las grandes; dificultades para identificar la heterogeneidad de isoformas de [apo(a)].	12,39
Nefelometría	Rápido y requiere poco volumen de muestra; calibradores específicos	Similar a la turbidimetría; no identifica adecuadamente la heterogeneidad	12,39,14

	mejoran la precisión frente a métodos más antiguos.	de isoformas de [apo(a)].	
Inmunodifusión Radial	Método simple y de bajo costo; útil en entornos con recursos limitados.	Baja sensibilidad y precisión; menos útil en mediciones modernas debido a la falta de estandarización.	55,14
Radioinmunoensayo (RIA)	Alta precisión en mediciones; útil en estudios experimentales.	Baja sensibilidad; menor uso en la práctica clínica actual debido a requerimientos especiales de manejo de material radioactivo.	55,14
Electroforesis	Rápida y precisa; útil para separar componentes lipoproteicos en entornos de investigación.	No detecta adecuadamente la variabilidad en el tamaño de [apo(a)]; limitada en su aplicación clínica rutinaria.	55,14
Fluorescencia	Método simple, selectivo y fácil de implementar en laboratorios con equipos básicos.	No identifica variaciones en el tamaño de [apo(a)]; menor precisión en comparación con ELISA y espectrometría.	55,14
Espectrometría de Masas (LC-MS/MS)	Alta sensibilidad y especificidad; discrimina isoformas específicas de	Costoso; requiere equipamiento especializado y personal capacitado; no	14,55

	[apo(a)]; independiente del tamaño de isoformas.	está ampliamente disponible en laboratorios clínicos.	

Tabla 1. Ventajas y desventajas de los diferentes métodos de medición de Lp(a).

En la **Tabla 1**, se presenta información sintetizada de las ventajas y desventajas de los métodos aplicados para la medición de Lp(a). Cada técnica se evalúa considerando aspectos como sensibilidad, especificidad, precisión, costos, y limitaciones asociadas a la heterogeneidad de las isoformas de apo(a).

Los métodos tradicionales incluyen ensayos inmunoquímicos como ELISA, nefelometría y turbidimetría. Los ensayos turbidimétricos miden la masa total de [Lp(a)] en mg/dL, utilizando anticuerpos policlonales y calibradores múltiples para minimizar el sesgo de isoformas; sin embargo, este enfoque puede subestimar isoformas pequeñas y sobrestimar las grandes[12,40].

Se ha desarrollado un ensayo ELISA con anticuerpos monoclonales específicos para diferentes sitios de la apolipoproteína(a) [apo(a)]. El anticuerpo LPA4 captura [Lp(a)], mientras que el anticuerpo LPA-KIV9 detecta un epítopo único en el KIV9 de [apo(a)]. Esta metodología que mide la [Lp(a)] en nmol/L presenta una sensibilidad y especificidad del 88,8% y 100% respectivamente, además, proporciona una medición precisa al superar la variabilidad en el tamaño de [apo(a)][56].

La prueba ELISA es altamente sensible y está disponible, pero carece de especificidad para distintas isoformas de [Lp(a)]. La fluorescencia es selectiva y simple, pero no detecta variaciones en el tamaño de apo(a). Los métodos nefelométricos e inmunoturbidimétricos son rápidos y requieren poco volumen de muestra, pero tienen dificultades para identificar la heterogeneidad de [apo(a)] y [Lp(a)]. Las técnicas como inmunodifusión radial y radioinmunoensayo son simples, pero tienen baja sensibilidad y precisión, mientras que los métodos electroforéticos, aunque rápidos y precisos, también fallan en detectar variaciones en [apo(a)][57].

Los ensayos que utilizan la espectrometría de masas junto a técnicas de cromatografía líquida de alta resolución (LC-MS/MS), han mejorado la utilización de la Lp(a) al permitir la cuantificación precisa de partículas de Lp(a) y la caracterización de sus isoformas, también se destaca por poder seleccionar isoformas que son diferentes en base a su estructura y otros factores

moleculares, haciéndolas más confiables y mejorando la correlación con el riesgo cardiovascular, sin embargo, aunque esta técnica presenta estos beneficios, su sensibilidad y especificidad son problemáticas para su adquisición, ya que esta siempre está elevada y se necesita equipo especializado, lo que no es fácil de obtener en los laboratorios [55].

La falta de estandarización global en los ensayos conduce a variaciones en los resultados, ya que los calibradores no siempre reflejan la diversidad de isoformas de [Lp(a)]. La medición en mg/dL puede no capturar adecuadamente todas las isoformas, mientras que el uso de unidades en nmol/L junto con calibradores de múltiples puntos y materiales de referencia internacionalmente aceptados puede ofrecer una medición más uniforme y precisa[58].

Los inhibidores de PCSK9 reducen los niveles de Lp(a) en promedio entre un 25-30%, y la aféresis de lipoproteínas es el único método clínicamente confiable para reducir los niveles plasmáticos de [Lp(a)]. Los métodos para silenciar la expresión de LPA han demostrado promesas en ensayos clínicos. Sin embargo, la falta de modelos animales adecuados, como los ratones que no tienen un ortólogo de LPA, limita la investigación[18,59,60].

Concentraciones de la Lp(a)

Las concentraciones de lipoproteína(a) [Lp(a)] varían según la etnicidad, el género y la edad. Los niveles son más altos en individuos de ascendencia africana, seguidos por los asiáticos del sur, mientras que son más bajos en los blancos y asiáticos del este. En las mujeres, [Lp(a)] tiende a aumentar tras la menopausia. Los niveles de [Lp(a)] se mantienen constantes durante la vida en los hombres y desde la infancia, con un riesgo elevado de accidente cerebrovascular isquémico asociado con niveles elevados en la infancia[61].

Los niveles de [Lp(a)] tiene implicaciones significativas para la salud pública porque se ha encontrado que el 25 a 35%, y el 15 al 24% de la población estudiada presentan niveles superiores a 30 mg/dL y 50 mg/dL respectivamente. Por lo tanto, la identificación de los individuos con estos niveles permitirá una mejor estratificación del riesgo cardiovascular, y conducirá a una reducción en la incidencia de eventos cardiovasculares[15,62,63].

Las guías internacionales establecen valores de corte para la lipoproteína(a) que indican riesgo cardiovascular. La ACC/AHA 2019 define un riesgo elevado con niveles superiores a 50 mg/dL[64]. La EAS/ESC 2019 señala un riesgo mayor de ECV con valores sobre 180 mg/dL[65]; HEART-UK 2019 clasifica los niveles en leve (32-90 nmol/L), moderado (90-200 nmol/L), alto (200-400 nmol/L) y muy alto

(>400 nmol/L)[66]; NLA 2019 y Canadian Cardiovascular Society 2021 también consideran un riesgo con niveles ≥50 mg/dL[67, 68].

Los avances en técnicas de medición han mejorado la precisión de la cuantificación de Lp(a), pero la falta de estandarización global limita su utilidad clínica, aunque métodos como ELISA con anticuerpos monoclonales y espectrometría de masas ofrecen alta sensibilidad y especificidad, su implementación en laboratorios clínicos sigue siendo costosa y técnicamente compleja. Por otra parte, las guías internacionales varían en sus recomendaciones respecto a los valores de corte para considerar un riesgo cardiovascular elevado, lo que complica la interpretación uniforme de los resultados y su integración en la práctica clínica diaria.

Un área de controversia importante es el impacto clínico de las terapias dirigidas a reducir Lp(a), aunque tratamientos como los inhibidores de PCSK9 y la aféresis de lipoproteínas han demostrado disminuir los niveles plasmáticos de Lp(a), los estudios no han sido consistentes en demostrar reducciones significativas en eventos cardiovasculares, además, las terapias emergentes basadas en ARN de interferencia, aunque prometedoras en ensayos clínicos, enfrentan desafíos relacionados con su accesibilidad y costos, lo que limita su aplicabilidad a gran escala.

Desde una perspectiva crítica, la integración de Lp(a) como biomarcador clínico en la evaluación del riesgo cardiovascular requiere un enfoque más sistemático, esto incluye ensayos clínicos mejor diseñados que evalúen la efectividad de intervenciones específicas en poblaciones diversas, así como la adopción de estándares internacionales para la medición de Lp(a). Finalmente, es fundamental desarrollar estrategias preventivas personalizadas que combinen la evaluación genética con intervenciones farmacológicas y de estilo de vida, particularmente en pacientes con niveles elevados de Lp(a) que no responden a las terapias convencionales.

Implicaciones clínicas

Aunque el riesgo relativo asociado a altos niveles de lipoproteína(a) [Lp(a)] es constante, el riesgo absoluto depende en gran medida del nivel de colesterol LDL (LDL-c). En personas con [Lp(a)], reducir el LDL-c de más de 5.5 a menos de 2.5 mmol/L disminuye significativamente el riesgo cardiovascular. Estos resultados sugieren que una reducción agresiva del LDL-c puede mitigar el impacto de [Lp(a)], especialmente en prevención primaria[30].

Fármacos, como el Evolocumab y el Alirocumab, reducen los niveles de [Lp(a)] en un rango del 14% al 35%, principalmente aumentando su aclaramiento sistémico. Sin embargo, a pesar de esta reducción, el impacto clínico en la disminución del riesgo cardiovascular asociado con [Lp(a)] sigue siendo incierto[6,61].

Por otro lado, las estatinas han mostrado una heterogeneidad considerable en su efecto sobre los niveles de [Lp(a)], pero la relación entre el tratamiento con estatinas y los niveles de [Lp(a)] no está completamente claro, y los efectos secundarios comunes de estos medicamentos incluyen reacciones musculares y disfunción hepática[6].

Los inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) también han mostrado la capacidad de reducir los niveles de [Lp(a)] en un rango del 25% al 40%. Sin embargo, estos fármacos no han demostrado un beneficio general en la reducción de eventos cardiovasculares, y su desarrollo se ha detenido en gran medida debido a efectos adversos cardiovasculares o la falta de eficacia demostrada en los ensayos clínicos[6,69].

La niacina, otro agente utilizado para reducir [Lp(a)], ha mostrado una reducción de los niveles en un rango del 20% al 30%, pero no ha tenido un impacto significativo en la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares. Además, la niacina está asociada con un aumento de problemas gastrointestinales, musculares y dérmicos[70].

La aféresis de lipoproteínas, una terapia intensiva que requiere varias sesiones, ha demostrado ser efectiva en la reducción de los niveles de [Lp(a)] y en la disminución de eventos cardiovasculares importantes. Sin embargo, su uso es infrecuente debido a su naturaleza intensiva y el riesgo de efectos adversos relacionados con el acceso vascular y efectos hemodinámicos transitorios[17].

Actualmente, existen nuevas terapias que utilizan ARN de interferencia (RNAi) como el Inclisiran, o los inhibidores de [Lp(a)] como el Olpasiran, Pelacarsen, y SLN360. Inclisiran ha mostrado una reducción de [Lp(a)] en el rango del 14% al 28% en ensayos clínicos, mientras que Olpasiran y Pelacarsen han demostrado reducciones aún más notables de hasta el 96% en estudios preliminares[6].

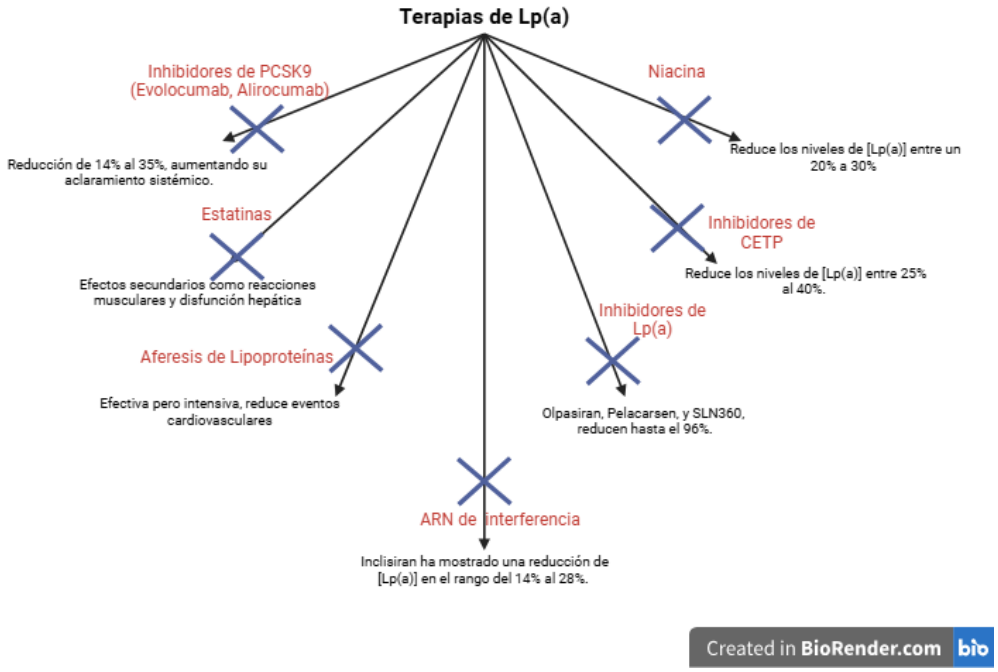


Figura 4. Nuevas terapias para la reducción significativa de los niveles de Lp(a).

El éxito de estas terapias depende de demostrar no solo una reducción en los niveles de Lp(a), sino también una mejora clara en los desenlaces clínicos, como la reducción de infartos de miocardio, accidentes cerebrovasculares y progresión de la estenosis aórtica, además, la estandarización de la medición de Lp(a) y la identificación precisa de los pacientes que más se beneficiarían de estas intervenciones. Las nuevas terapias dirigidas contra Lp(a), especialmente los inhibidores específicos, representan un avance significativo con el potencial de transformar el manejo clínico de las enfermedades cardiovasculares relacionadas con Lp(a), pero es indispensable que se investiguen nuevas alternativas más efectivas.

CONCLUSIONES

La lipoproteína(a) [Lp(a)] es un factor de riesgo cardiovascular crucial, determinado en gran medida por factores genéticos. Su asociación con la enfermedad cardiovascular (ECV) ha sido históricamente subestimada, pero estudios recientes han revelado su impacto significativo en el desarrollo de eventos clínicos.

Los estudios genéticos y la medicina de precisión son esenciales en la prevención de enfermedades cardiovasculares (ECV) porque permiten identificar riesgos individuales y adaptar tratamientos. Esta personalización mejora la eficacia de las intervenciones y ayuda a reducir la incidencia de ECV, optimizando la atención clínica y promoviendo medidas mejores resultados en la salud pública.

La investigación está enfocada en nuevas terapias para reducir Lp(a), mediante la superación de las limitaciones de tratamientos actuales. Los agentes de interferencia de ARN emergen como una solución prometedora, al ofrecer una regulación específica y reversible de la expresión génica de Lp(a). La implementación exitosa de estas innovaciones podría marcar el comienzo de una nueva era en la prevención de enfermedades cardiovasculares, especialmente para aquellos con predisposición genética.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, Duell PB, Heffron SP, Kamstrup PR, et al. Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Jul 1];42(1):E48–60. DOI: 10.1080/10408363.2023.2229915

2. Volgman AS, Koschinsky ML, Mehta A, Rosenson RS. Genetics and Pathophysiological Mechanisms of Lipoprotein(a)-Associated Cardiovascular Risk. J Am Heart Assoc [Internet]. 2024 Jun 15 [cited 2024 Jul 1];13:33654. DOI: 10.1161/JAHA.123.033654

3. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades cardiovasculares [Internet]. [cited 2024 Sep 12]. Available from: https://www.who.int/es/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1

4. Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Elevated Lipoprotein(a) Levels, LPA Risk Genotypes, and Increased Risk of Heart Failure in the General Population. JACC Heart Fail. 2016 Jan 1;4(1):78–87. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.08.006

5. Al Hageh C, Chacar S, Ghassibe-Sabbagh M, Platt DE, Henschel A, Hamdan H, et al. Elevated Lp(a) Levels Correlate with Severe and Multiple Coronary Artery Stenotic Lesions. Vasc Health Risk Manag [Internet]. 2023 [cited 2024 Jul 1];19:31. doi: 10.2147/VHRM.S394134

6. Farina JM, Pereyra M, Mahmoud AK, Chao CJ, Barry T, Halli Demeter SM, et al. Current Management and Future Perspectives in the Treatment of Lp(a) with a Focus on the Prevention of Cardiovascular Diseases. Pharmaceuticals 2023, Vol 16, Page 919 [Internet]. 2023 Jun 23 [cited 2024 Apr 20];16(7):919. https://doi.org/10.3390/ph16070919

7. Langsted A, Nordestgaard BG. Genetics of Lipoprotein(a): Cardiovascular Disease and Future Therapy. GENETICS AND GENOMICS [Internet]. 2021 [cited 2024 Jul 1];23(46):1–8. https://doi.org/10.1007/s11883-021-00937-0

8. Al Hageh C, Chacar S, Ghassibe-Sabbagh M, Platt DE, Henschel A, Hamdan H, et al. Elevated Lp(a) Levels Correlate with Severe and Multiple Coronary Artery Stenotic Lesions. Vasc Health Risk Manag [Internet]. 2023 Jan 19 [cited 2024 Sep 11];19:31–41. doi: 10.2147/VHRM.S394134

9. Lee SR, Prasad A, Choi YS, Xing C, Clopton P, Witztum JL, et al. LPA Gene, Ethnicity, and Cardiovascular Events. Circulation [Internet]. 2017 Jan 17 [cited 2024 Jul 1];135(3):251–63. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024611

10. Kronenberg F. Prediction of cardiovascular risk by Lp(a) concentrations or genetic variants within the LPA gene region. Clin Res Cardiol Suppl [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2024 Jul 1];14(1):5–12. DOI: 10.1007/s11789-019-00093-5

11. Bhatia HS, Wilkinson MJ. Lipoprotein(a): Evidence for Role as a Causal Risk Factor in Cardiovascular Disease and Emerging Therapies. Journal of Clinical Medicine 2022, Vol 11, Page 6040 [Internet]. 2022 Oct 13 [cited 2024 Jul 1];11(20):6040. DOI: 10.3390/jcm11206040

12. 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 [Internet]. 2019 May 1 [cited 2024 Jul 1];13(3):374–92. DOI: 10.1016/j.jacl.2019.04.010

13. Saleheen D, Haycock PC, Zhao W, Rasheed A, Taleb A, Imran A, et al. Apolipoprotein(a) isoform size, lipoprotein(a) concentration, and coronary artery disease: a mendelian randomisation analysis. Lancet Diabetes Endocrinol [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2024 Jul 1];5(7):524–33. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30088-8

14. Ballantyne C. Lipidología clínica [Internet]. 3rd ed. 2024. Barcelona, España: Elsevier; 2015 [cited 2024 Dec 4]. Available from: https://books.google.com.ec/books?id=6Q0mEQAAQBAJ&newbks=0&printsec=frontcover&dq=lipidologia+clinica&hl=es-419&source=newbks_fb&redir_esc=y#v=onepage&q=lipidologia%20clinica&f=false

15. Kronenberg F. Human Genetics and the Causal Role of Lipoprotein(a) for Various Diseases. Cardiovascular Drugs and Therapy 2016 30:1 [Internet]. 2016 Feb 20 [cited 2024 Jul 1];30(1):87–100. DOI: 10.1007/s10557-016-6648-3

16. Vavuranakis MA, Jones SR, Cardoso R, Gerstenblith G, Leucker TM. The role of Lipoprotein(a) in cardiovascular disease: Current concepts and future perspectives. Hellenic Journal of Cardiology. 2020 Nov 1;61(6):398–403. DOI: 10.1016/j.hjc.2020.09.016

17. Nurmohamed NS, Kraaijenhof JM, Stroes ESG. Lp(a): a New Pathway to Target? Curr Atheroscler Rep [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 Sep 11];24(11):831–8. DOI: 10.1007/s11883-022-01060-4

18. Mueller PA, Yerkes E, Bergstrom P, Rosario S, Hay J, Pamir N. A method for lipoprotein (a) Isolation from a small volume of plasma with applications for clinical research. Sci Rep [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Jul 28];12(1). DOI: 10.1038/s41598-022-13040-4

19. Borrelli MJ, Youssef A, Boffa MB, Koschinsky ML. New Frontiers in Lp(a)-Targeted Therapies. Trends Pharmacol Sci. 2019 Mar 1;40(3):212–25. DOI: 10.1016/j.tips.2019.01.004

20. Noureen A, Fresser F, Utermann G, Schmidt K. Sequence Variation within the KIV-2 Copy Number Polymorphism of the Human LPA Gene in African, Asian, and European Populations. PLoS One [Internet]. 2015 Mar 30 [cited 2024 Sep 11];10(3):e0121582. DOI: 10.1371/journal.pone.0121582

21. Coassin S, Kronenberg F. Lipoprotein(a) beyond the kringle IV repeat polymorphism: The complexity of genetic variation in the LPA gene. Atherosclerosis. 2022 May 1;349:17–35. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.003

22. Langsted A, Nordestgaard BG, Kamstrup PR. Low lipoprotein(a) levels and risk of disease in a large, contemporary, general population study. Eur Heart J [Internet]. 2021 Mar 21 [cited 2024 Sep 14];42(12):1147–56. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1085

23. Lanjanian H, Najd Hassan Bonab L, Akbarzadeh M, Moazzam-Jazi M, Zahedi AS, Masjoudi S, et al. Sex, age, and ethnic dependency of lipoprotein variants as the risk factors of ischemic heart disease: a detailed study on the different age-classes and genders in Tehran Cardiometabolic Genetic Study (TCGS). Biol Sex Differ [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Sep 14];13(1):1–10. DOI: 10.1186/s13293-022-00413-7

24. Wang LM, Zhang WL, Lyu N, Suo YR, Yang L, Yu B, et al. Research Advance of Chinese Medicine in Treating Atherosclerosis: Focus on Lipoprotein-Associated Phospholipase A2. Chinese Journal of Integrative Medicine 2023 30:3 [Internet]. 2023 Dec 7 [cited 2024 Sep 14];30(3):277–88. DOI: 10.1007/s11655-023-3611-6

25. Song ZK, Cao HY, Wu H Di, Zhou LT, Qin L. LPA Gene Polymorphisms and Gene Expression Associated with Coronary Artery Disease. Biomed Res Int [Internet]. 2017 [cited 2024 Sep 14];2017. DOI: 10.1155/2017/4138376

26. Enkhmaa B, Berglund L. Non-genetic influences on lipoprotein(a) concentrations. Atherosclerosis [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 Sep 11];349:53. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.006

27. Kronenberg F. Causes and consequences of lipoprotein(a) abnormalities in kidney disease. Clin Exp Nephrol [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2024 Sep 14];18(2):234–7. DOI: 10.1007/s10157-013-0875-8

28. Aljawini N, Aldakhil LO, Habib SS. High-Risk Lipoprotein(a) Levels in Saudi Women and Its Relationship to Menopause and Adiposity. Nutrients [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Sep 14];15(3). DOI: 10.3390/nu15030693

29. Nissen SE, Wolski K, Cho L, Nicholls SJ, Kastelein J, Leitersdorf E, et al. Lipoprotein(a) levels in a global population with established atherosclerotic cardiovascular disease. Open Heart [Internet]. 2022 Oct 17 [cited 2024 Sep 14];9(2). DOI: 10.1136/openhrt-2022-002060

30. 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 LDL-C levels in a primary prevention setting. Eur Heart J [Internet]. 2018 Jul 7 [cited 2024 Jul 1];39(27):2589. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy334

31. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. Eur Heart J [Internet]. 2022 Oct 14 [cited 2024 Sep 11];43(39):3925–46. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac361

32. Burgess S, Ference BA, Staley JR, Freitag DF, Mason AM, Nielsen SF, et al. Association of LPA Variants With Risk of Coronary Disease and the Implications for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies: A Mendelian Randomization Analysis. JAMA Cardiol [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2024 Sep 11];3(7):619–27. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.1470

33. Lampsas S, Xenou M, Oikonomou E, Pantelidis P, Lysandrou A, Sarantos S, et al. Lipoprotein(a) in Atherosclerotic Diseases: From Pathophysiology to Diagnosis and Treatment. Molecules [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Jul 28];28(3). DOI: 10.3390/molecules28030969

34. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. J Lipid Res [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2024 Jul 1];57(11):1953–75. DOI: 10.1194/jlr.R071233

35. Wang S, Zha L, Chen J, Du D, Liu D, Zhong M, et al. The relationship between lipoprotein(a) and risk of cardiovascular disease: a Mendelian randomization analysis. Eur J Med Res [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Jul 1];27(1):1–9. DOI: 10.1186/s40001-022-00825-6

36. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC, et al. Genetic Variants Associated with Lp(a) Lipoprotein Level and Coronary Disease. New England Journal of Medicine [Internet]. 2009 Dec 24 [cited 2024 Sep 14];361(26):2518–28. DOI: 10.1056/NEJMoa0902604

37. Zheng KH, Tsimikas S, Pawade T, Kroon J, Jenkins WSA, Doris MK, et al. Lipoprotein(a) and Oxidized Phospholipids Promote Valve Calcification in Patients With Aortic Stenosis. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2019 May 7 [cited 2024 Sep 14];73(17):2150–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.070

38. Tsimikas S, Fazio S, Ferdinand KC, Ginsberg HN, Koschinsky ML, Marcovina SM, et al. NHLBI Working Group Recommendations to Reduce Lipoprotein(a)-Mediated Risk of Cardiovascular Disease and Aortic Stenosis. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2018 Jan 16 [cited 2024 Sep 14];71(2):177–92. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.014

39. Rehberger Likozar A, Zavrtanik M, Šebeštjen M. Lipoprotein(a) in atherosclerosis: from pathophysiology to clinical relevance and treatment options. Ann Med [Internet]. 2020 Jul 3 [cited 2024 Sep 14];52(5):162. DOI: 10.1080/07853890.2020.1775287

40. Tsioulos G, Kounatidis D, Vallianou NG, Poulaki A, Kotsi E, Christodoulatos GS, et al. Lipoprotein(a) and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Where Do We Stand? International Journal of Molecular Sciences 2024, Vol 25, Page 3537 [Internet]. 2024 Mar 21 [cited 2024 Sep 14];25(6):3537. DOI: 10.3390/ijms25063537

41. Luciani L, Pedrelli M, Parini P. Modification of lipoprotein metabolism and function driving atherogenesis in diabetes. Atherosclerosis [Internet]. 2024 [cited 2024 Jul 1];394:117545. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2024.117545

42. Qin T, Ma TY, Huang K, Lu SJ, Zhong JH, Li JJ. Lipoprotein (a)-Related Inflammatory Imbalance: A Novel Horizon for the Development of

Atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep [Internet]. 2024 Aug 1 [cited 2024 Sep 14];26(8):383–94. DOI: 10.1007/s11883-024-01215-5

43. Kumar P, Swarnkar P, Misra S, Nath M. Lipoprotein (a) level as a risk factor for stroke and its subtype: A systematic review and meta-analysis. Scientific Reports 2021 11:1 [Internet]. 2021 Aug 2 [cited 2024 Sep 14];11(1):1–13. DOI: 10.1038/s41598-021-95141-0

44. Boffa MB, Koschinsky ML. Lipoprotein (a): truly a direct prothrombotic factor in cardiovascular disease? J Lipid Res [Internet]. 2016 May 1 [cited 2024 Sep 14];57(5):745–57. DOI: 10.1194/jlr.R060582/

45. Dentali F, Gessi V, Marcucci R, Gianni M, Grandi AM, Franchini M. Lipoprotein(a) as a Risk Factor for Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis of the Literature. Semin Thromb Hemost [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2024 Sep 14];43(6):614–20. DOI: 10.1055/s-0036-1598002

46. Ugovšek S, Šebeštjen M. Lipoprotein(a)—The Crossroads of Atherosclerosis, Atherothrombosis and Inflammation. Biomolecules 2022, Vol 12, Page 26 [Internet]. 2021 Dec 24 [cited 2024 Oct 1];12(1):26. DOI: 10.3390/biom12010026

47. Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a) concentrations, isoform size, and risk of type 2 diabetes: a Mendelian randomisation study. Lancet Diabetes Endocrinol [Internet]. 2013 Nov [cited 2024 Sep 14];1(3):220–7. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70064-0

48. Kostner KM, Kostner GM. Lp(a) and the Risk for Cardiovascular Disease: Focus on the Lp(a) Paradox in Diabetes Mellitus. Int J Mol Sci [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2024 Sep 14];23(7). DOI: 10.3390/ijms23073584

49. Anagnostis P, Lambrinoudaki I, Stevenson JC, Goulis DG. Menopause-associated risk of cardiovascular disease. Endocr Connect [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2024 Sep 14];11(4). DOI: 10.1530/EC-21-0537

50. Honigberg MC, Trinder M, Natarajan P. Lipoprotein(a), Menopausal Hormone Therapy, and Risk of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Individuals. JAMA Cardiol [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 Sep 14];7(5):565. DOI: 10.1001/jamacardio.2022.0716

51. Aljawini N, Aldakhil LO, Habib SS. High-Risk Lipoprotein(a) Levels in Saudi Women and Its Relationship to Menopause and Adiposity. Nutrients [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Jul 28];15(3). DOI: 10.3390/nu15030693

52. Jones GT, Marsman J, Bhat B, Phillips VL, Chatterjee A, Rodger EJ, et al. DNA methylation profiling identifies a high effect genetic variant for lipoprotein(a) levels. Epigenetics [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Jul 1];15(9):949. DOI: 10.1080/15592294.2020.1739797

53. Zekavat SM, Ruotsalainen S, Handsaker RE, Alver M, Bloom J, Poterba T, et al. Deep coverage whole genome sequences and plasma lipoprotein(a) in individuals of European and African ancestries. Nature Communications 2018 9:1 [Internet]. 2018 Jul 4 [cited 2024 Jul 1];9(1):1–14. DOI: 10.1038/s41467-018-04668-w

54. Nissen SE, Wolski K, Cho L, Nicholls SJ, Kastelein J, Leitersdorf E, et al. Original research: Lipoprotein(a) levels in a global population with established atherosclerotic cardiovascular disease. Open Heart [Internet]. 2022 Oct 17 [cited 2024 Jul 1];9(2):2060. DOI: 10.1136/openhrt-2022-002060

55. Marcovina SM, Clouet-Foraison N, Koschinsky ML, Lowenthal MS, Orquillas A, Boffa MB, et al. Development of an LC-MS/MS Proposed Candidate Reference Method for the Standardization of Analytical Methods to Measure Lipoprotein(a). Clin Chem [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 Dec 3];67(3):490. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa324

56. Madsen CM, Kamstrup PR, Langsted A, Varbo A, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a)-Lowering by 50 mg/dL (105 nmol/L) May Be Needed to Reduce Cardiovascular Disease 20% in Secondary Prevention: A Population-Based Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Jul 1];40(1):255–66. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.312951

57. Heydari M, Rezayi M, Ruscica M, Jamialahmadi T, Johnston TP, Sahebkar A. The ins and outs of lipoprotein(a) assay methods. Archives of Medical Science – Atherosclerotic Diseases [Internet]. 2023 Dec 30 [cited 2024 Sep 14];8(1):128–39. DOI: 10.5114/amsad/176653

58. Marcovina SM, Navabi N, Allen S, Gonen A, Witztum JL, Tsimikas S. Development and validation of an isoform-independent monoclonal antibody–based ELISA for measurement of lipoprotein(a). J Lipid Res [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2024 Jul 28];63(8):100239. DOI: 10.1016/j.jlr.2022.100239

59. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk insights from the FOURIER trial. Circulation [Internet]. 2019 Mar 19 [cited 2024 Jul 1];139(12):1483–92. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184

60. Civeira F, Marco-Benedí V, Cenarro A. The role of lipids in atherosclerosis. Revista Espanola de Cardiologia Suplementos. 2020 Jan 1;20(SD):2–7. https://doi.org/10.1016/S1131-3587(20)30023-6

61. Virani SS, Koschinsky ML, Maher L, Mehta A, Orringer CE, Santos RD, et al. Global think tank on the clinical considerations and management of lipoprotein(a): The top questions and answers regarding what clinicians need to know. Prog Cardiovasc Dis. 2022 Jul 1;73:32–40. DOI: 10.1016/j.pcad.2022.01.002

62. Bhatia HS, Wilkinson MJ. Lipoprotein(a): Evidence for Role as a Causal Risk Factor in Cardiovascular Disease and Emerging Therapies. Journal of Clinical Medicine 2022, Vol 11, Page 6040 [Internet]. 2022 Oct 13 [cited 2024 Apr 20];11(20):6040. DOI: 10.3390/jcm11206040

63. Rubio-Serrano J, Ojesto AG, Fernández CS. Clinical characteristics associated with elevated levels of lipoprotein(a) in patients with vascular risk. Advances in laboratory medicine [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Apr 20];4(4):396–401. DOI: 10.1515/almed-2023-0150

64. Arnett DK, Roger Blumenthal CCS, Michelle Albert CCA, Buroker AB, Zachary Goldberger EsqD, Ellen Hahn FahaJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2019 Sep 10 [cited 2024 Sep 14];74(10):1376–414. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000677

65. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Sep 14];41(1):111–88. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455

66. Cegla J, Neely RDG, France M, Ferns G, Byrne CD, Halcox J, et al. HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a): A call to action. Atherosclerosis. 2019 Dec 1;291:62–70. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.011

67. 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 May 1;13(3):374–92. DOI: 10.1016/j.jacl.2019.04.010

68. Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. Canadian Journal of Cardiology. 2021 Aug 1;37(8):1129–50. DOI: 10.1016/j.cjca.2021.03.016

69. Nelson AJ, Sniderman AD, Ditmarsch M, Dicklin MR, Nicholls SJ, Davidson MH, et al. Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition Reduces Major Adverse Cardiovascular Events by Lowering Apolipoprotein B Levels. Int J Mol Sci [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2024 Sep 14];23(16). DOI: 10.3390/ijms23169417

70. Mata P, Alonso R, Pérez-Jiménez F. Screening for Familial Hypercholesterolemia: a Model for Preventive Medicine. Revista Española de Cardiología (English Edition). 2014 Sep;67(9):685–8. DOI: 10.1016/j.rec.2014.01.015