

Lipoproteína (a), ¿es un factor de riesgo en la enfermedad aterotrombótica coronaria?

Aurora de la Peña,* Raúl Izaguirre,* Eduardo Anglés-Cano**

Palabras clave: Lipoproteína (a). Aterotrombosis. Enfermedad arterial coronaria. Fibrinólisis.

Key words: Lipoprotein (a). Atherothrombosis. Coronary artery disease. Fibrinolysis.
(Arch Cardiol Mex 2001; 71:188-192).

A pesar de que numerosos estudios *in vitro* e *in vivo* confirman la participación de la Lp(a) en los procesos fisiopatológicos de la aterosclerosis y de que los estudios retrospectivos consistentemente confirman la asociación entre Lp(a) y la enfermedad isquémica coronaria y cerebral, algunos estudios prospectivos han reportado resultados inconsistentes.

Varios motivos contribuyen en esta controversia, entre ellos destacan la falta de un estándar universal de referencia, el método analítico de estudio, las condiciones en el manejo de la muestra y sobre todo las características estructurales distintivas de la partícula de la lipoproteína (a) o Lp(a). La Lp(a) está formada por una lipoproteína de baja densidad o LDL¹ que contiene un núcleo de colesterol, triglicéridos y fosfolípidos, rodeado de una proteína apoB-100 a la cual se une la glicoproteína apo(a). Como es frecuente en las lipoproteínas plasmáticas, la Lp(a) puede tener diferentes tamaños; estas diferencias se deben, en menor medida, a la composición del núcleo de lípidos y, principalmente, al polimorfismo estructural de apo(a).² La apo(a) pertenece a la familia de serino proteasas, al igual que el plasminógeno, la protrombina, el activador tisular del plasminógeno, el activador del plasminógeno tipo urocinasa y el factor XII. Estas

proteínas derivan de un gene ancestral común a todas ellas.

La apo(a) es muy parecida al plasminógeno (*Fig. 1*). Los genes que codifican para ambas proteínas se encuentran muy cercanos, pero el gene de la apo(a) tiene la peculiaridad de tener diferentes tamaños que dependen del número de veces que se repite una secuencia de 5.5 kb. El tamaño de las isoformas de la apo(a) tienen una relación inversa con la concentración plasmática de la Lp(a)³ y a medida que se incrementa el tamaño de apo(a), se incrementa la dificultad para secretarse de las células hepáticas, lo que da lugar a diferencias en la concentración plasmática de Lp(a), no sólo entre individuos, sino entre diferentes grupos étnicos. Algunas hormonas pueden modificar su concentración plasmática: la hormona tiroidea,⁴ los estrógenos,⁵⁻⁸ y los esteroides anabólicos la reducen⁹ en tanto la hormona de crecimiento la incrementa,¹⁰ pero no puede modificarse por medicamentos hipolipemiantes o por la dieta.¹¹

La apo(a) y el plasminógeno, el precursor de la plasmina, tienen una región proteasa muy similar. La presencia de arginina en lugar de serina en el sitio de activación impide que la apo(a) pueda ser activada y por ende que esta región exprese una actividad enzimática.

* Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH. Juan Badiano No. 1, 14080, México, D.F).

** INSERM U460, Remodelage CardioVasculaire, UFR de Médecine Xavier-Bichat, 16 rue Henri Huchard-BP 416, F-75870-Cdx, Paris, France.

Correspondencia:

Dr. Eduardo Anglés-Cano. INSERM U460, Remodelage CardioVasculaire, UFR de Médecine Xavier-Bichat, 16 rue Henri Huchard-BP 416, F-75870-Cdx, Paris, France. Tel 33 1 44 85 61 50 Fax 33 1 44 85 61 56 E-mail: angles@infobiogen.fr

Recepción: 16 de abril de 2001.

Aceptado: 3 de mayo de 2001.

Esta similitud estructural y diferencia enzimática despertó el interés de numerosos grupos de investigación que encontraron en la Lp(a) el punto común entre la aterosclerosis y la trombosis.¹²⁻¹⁸ Bajo esta perspectiva, se realizaron numerosos estudios epidemiológicos, que describen una asociación positiva entre la elevada concentración plasmática de Lp(a) y un incremento en las enfermedades cerebrovasculares,¹⁹ cardiovasculares, la reestenosis de puentes coronarios, la reoclusión de angioplastías y el desarrollo prematuro de aterosclerosis asociada a altas concentraciones de LDL y/o a bajas concentraciones de HDL.^{20,21} La mayoría de estudios prospectivos confirman estos resultados.²²⁻²⁸ Aun cuando no existe un acuerdo en el límite de corte para considerar una concentración plasmática normal, algunos autores consideran que es de 20 mg/dL, otros hasta 30 mg/dL y que el empleo de anticuerpos diferentes, monoclonales o policlonales, generan divergencias en los resultados. Sin embargo, otros estudios no encuentran asociación entre la Lp(a) y la enfermedad arterial coronaria.^{29,30} Esta discrepancia en los resultados podría ser el reflejo de la gran heterogeneidad estructural de la molécula de apo(a), que se traduce en una heterogeneidad funcional como inhibidor competitivo del plasminógeno por la fibrina, disminuyendo así la formación de plasmina.^{15,31}

Craig y col.³² hacen un meta-análisis de diferentes estudios prospectivos en población caucásica, evalúan a la Lp(a) como factor de riesgo en la enfermedad arterial coronaria, ponen especial atención en los criterios de selección de los trabajos a fin de que los resultados fueran comparables. Concluyen que en los individuos que desarrollaron enfermedad arterial coronaria la concentración de Lp(a) es mayor que en el grupo control (excepto en los pacientes masculinos de un estudio)³³ y sugieren que la variabilidad puede ser efecto del manejo pre-analítico de la muestra, especialmente de la temperatura en que ésta haya sido almacenada.

Recientemente³⁴ un meta-análisis de 27 estudios prospectivos de Lp(a) y enfermedad isquémica coronaria, concluye que independientemente del lugar geográfico del estudio, edad promedio de los individuos, tiempo de duración del estudio, métodos de ensayo y grado de ajuste de las variables de confusión, el riesgo relativo es de 1.7 (intervalo de confianza 95% de 1.4-1.9, $2P < 0.00001$) para 18 estudios en población general que incluyeron un total de 4,044 casos, y un riesgo relativo de 1.3 (intervalo de confianza 95% de 1.1-1.6, $2P < 0.001$) para 9 estudios que incluyeron un total de 1,392 individuos con antecedentes de enfermedad coronaria. Este meta-análisis incluyó algunos de los trabajos analizados por

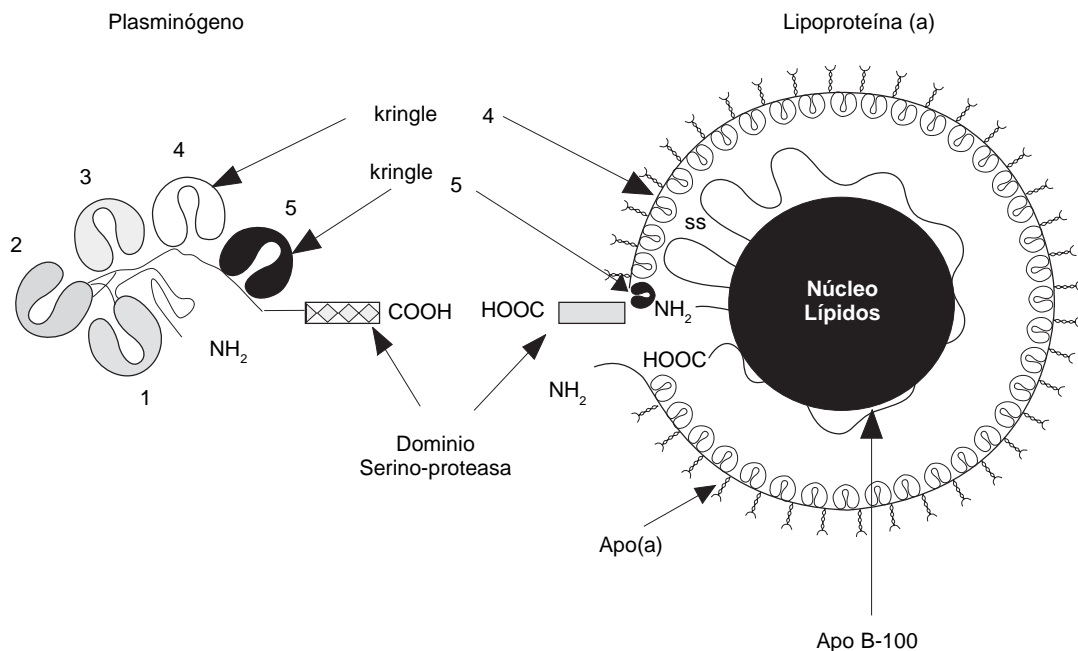


Fig. 1.

Craig y col. pero con un criterio diferente de evaluación; comparó la concentración plasmática de Lp(a) en el tercil superior contra el tercil más bajo de distribución.

En ambos meta-análisis resalta sin lugar a dudas, la asociación que existe entre la Lp(a) y la enfermedad isquémica coronaria, frecuentemente con isoformas de bajo peso molecular de apo(a);³⁵ sin embargo hasta la fecha no es posible afirmar si este hecho es un factor directo de riesgo aterotrombótico o si el riesgo se favorece a través de permitir una mayor concentración plasmática de Lp(a).

El hecho de que la Lp(a) inhibe la fibrinólisis, ofrece un mecanismo fisiopatológico congruente con ambas situaciones;³⁶ explica porqué una alta concentración de Lp(a) se refleja en diferentes grados de riesgo aterotrombótico que dependen de las isoformas de apo(a)³⁷ y pone de manifiesto la importancia cualitativa y cuantitativa de las interacciones entre la apo(a), el plasminógeno y la fibrina.

Empleando un modelo de fibrina en fase sólida,³⁸⁻⁴² ha sido posible identificar de manera sensible y específica la inhibición de la fibrinólisis por las isoformas de apo(a). Los estudios concluyen que el potencial anti-fibrinolítico de Lp(a)

depende de la concentración y afinidad de cada una de las dos isoformas de apo(a)⁴³ y muestran una relación inversa con el tamaño de la isoforma en un rango de 50 a 500 nM. Este dato se comprueba al observar que las isoformas de apo(a) de bajo peso molecular son indicadores importantes en la aterosclerosis obstructiva.³⁵

El estudio de la Lp(a) en la enfermedad aterotrombótica sigue representando un reto multidisciplinario, en donde una estrategia objetiva de estudio subraya la importancia de considerar la actividad antifibrinolítica de las isoformas en la predicción de la enfermedad cardiovascular.⁴⁴ Deberán corregirse también, para determinar la concentración plasmática de Lp(a), la falta de acuerdo que existe para el manejo pre-analítico de la muestra, el empleo de un estándar y técnica de referencia y el empleo de anticuerpos monoclonales o policlonales.

Es también importante llevar a cabo estudios en poblaciones sanas, con la finalidad de identificar a las poblaciones en las que la Lp(a) represente un factor de morbilidad y mortalidad importante y conocer su impacto en la salud pública. Resalta la ausencia de estudios en la población latinoamericana a pesar del gran interés que el tema ha cobrado en los últimos años.

Referencias

- GAUBATZ JW, HEIDEMAN C, GOTTO AM, MORRISSETT JD, DAHLEN GH: *Human plasma lipoprotein(a)-structural properties*. J Biol Chem 1983; 258: 4582-4589.
- KAMBOCH ML, FERREL RE, KOTTKE BA: *Expressed hypervariable polymorphism of apolipoprotein(a)*. Am J Hum Genet 1991; 49: 1063-1074.
- UTERMANN G, MENZEL HJ, KRAFT G, DUBA HC, KEMMLER HG, SEITZ C: *LP(a) glycoprotein phenotypes: inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma*. J Clin Invest 1987; 80: 458-465.
- DE BRUIN TWA, VAN BARLINGEN H, VAN LINDE-SIBENIUS, TRIP M, VAN VUURST DE VRIES AR, AKVELD MJ, ERKELENS WD: *Lipoprotein (a) and apolipoprotein B plasma concentrations in hypothyroid, euthyroid and hyperthyroid subjects*. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 121-126.
- HAENGGI W, REISEN W, BIRKHAEUSER MH: *Postmenopausal hormone replacement therapy with tibolone decreases serum lipoprotein(a)*. Eur J Clin Biochem 1993; 31: 645-650.
- HENRIKSSON P, ANGELIN B, BERGLUND D: *Hormonal regulation of serum Lp(a) levels*. J Clin Invest 1992; 89: 1166-1171.
- SOMA MR, MESCHIA M, BRUSCHI F, MORRISSETT JD, PAOLETTI R, FUMAGALLI R, COSIGNANI P: *Hormonal agents used in lowering lipoprotein(a)*. Chem Physics Lipids 1994; 67: 345-350.
- TASKINEN MR, PUOLAKKA J, PYORALA T, LUOTOLA H, BJAORN M, KAARIANEN J, ET AL: *Hormone replacement therapy lowers plasma Lp(a) concentrations. Comparison of cyclic transdermal and continuous estrogen-progestin regimens*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996; 16: 1215-1221.
- ALBERS JJ, TAGGART HM, APPLEBAUM-BOWDEN D, HAFFNER S, CHESNUT CH, HAZZARD WR: *Reduction on lecithin-cholesterol acyltransferase, apolipoprotein D and the Lp(a) lipoprotein with the anabolic steroid stanazol*. Biochim Biophys Acta 1984; 795: 293-296.
- EDEN F, WIKLUND O, OSCARSSON J, ROSEN T, BENGTTSSON BA: *Growth hormone treatment of growth hormone-deficient adults result in a marked increase in Lp(a) and HDL cholesterol concentrations*. Arterioscler Thromb 1993; 13: 296-301.
- ANGLÉS-CANO E, HERVIO L, LOYAU S: *Lipoprotéine, hypofibrinolyse et athérombose, quo vadis? Sang Thrombose Vaisseaux* 1995; 7: 315-322.

12. BERG K: *Lp(a) Lipoprotein: an overview*. Chem Phys Lipids 1992; 67/68: 9-18.
13. DAHLÉN GH: *Lp(a) Lipoprotein in cardiovascular disease*. Atherosclerosis 1994; 108: 111-126.
14. BROWN MS, GOLDSTEIN JL: *Plasma lipoproteins: teaching old dogmas new tricks*. Nature 1987; 330: 113-114.
15. ANGLÉS-CANO E, HERVIO L, ROUY D: *Effects of lipoprotein(a) on the binding of plasminogen to fibrin and its activation by fibrin-bound tissue-type Plasminogen activator*. Chem Phys Lipids 1994; 67/68: 369-380.
16. MBEWU AD, DURRINGTON PN: *Lipoprotein(a): structure, properties and possible involvement in thrombogenesis and atherogenesis*. Atherosclerosis 1990; 85: 1-14.
17. MILES LA, FLESS GM, LEVIN EG, SCANU AM, PLOW EF: *A potential basis for the thrombotic risks associated with lipoprotein (a)*. Nature 1989; 339: 301-303.
18. NACHMAN RL. *Thrombosis and atherogenesis: molecular connections*. Blood 1992; 79: 1897-1906.
19. PEYNET J, BEAULDEUX JL, WOLMANT F, FLOURIE F, GIRAUDEAUX V, VICAUT E, LAUNAY JM: *Apolipoprotein (a) size polymorphism in young adults with ischemic stroke*. Atherosclerosis 1999; 142: 233-239.
20. ARMSTRONG VW, CREMER P, EBERLE E, MANKE A, SCHULZE F, WIELAND H, ET AL: *The association between LP(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis*. Atherosclerosis 1986; 62: 249-257.
21. DAHLÉN GH, GUYTON JR, ATTAR M, FARMER JA, KAUTZ JA, GOTTO AM: *Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography*. Circulation 1986; 74: 758-765.
22. ROSENGREN A, WILHELMSSEN L, ERIKSSON E, RISBERG B, WEDEL H: *Lipoprotein (a) and coronary heart disease: a prospective case-control study in a general population sample of middle aged men*. Br Med J 1990; 301: 1248-1251.
23. CREMER P, NAGEL D, LABROT B: *LDL cholesterol and other risk factor: results from the prospective Göttingen Risk Incidence and Prevalence Study (GRIPS)*. Eur J Clin Invest 1994; 24: 444-453.
24. WALD NJ, LAW M, WATT HC, WU T, BAILEY A, JOHSON AM, ET AL: *Apolipoproteins and ischaemic heart disease: implications for screening*. Lancet 1994; 343: 75-79.
25. SCHAEFER EJ, LAMON-FAVA S, JENNER JL, MC NAMARA JR, ORDOVAS JM, DAVIS CE, ET AL: *Lipoprotein (a) levels and risk of coronary heart disease in men. The lipid research clinics coronary primary prevention trial*. JAMA 1994; 271: 999-1003.
26. BOSTOM A, GAGNON D, CUPPLES A, WILSON P, JENNER J, ORDOVAS J, ET AL: *Prospective investigation of elevated lipoprotein (a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women. The Framingham Heart Study*. Circulation 1994; 90: 1688-1699.
27. DAHLÉN GH, STENLUND H: *Lp(a) lipoprotein is a major risk factor for cardiovascular disease: pathogenic mechanisms and clinical significance*. Clin Genet 1997; 52: 272-280.
28. VON ECKARDSTEIN A, SCHULTE H, CULLEN P, ASSMANN G: *Lipoprotein (a) further increases the risk of coronary events in men with high global cardiovascular risk*. Am Coll Cardiol 2001; 37: 434-439.
29. JAUHAINEN M, KOSKINEN P, EHNHOLM, FRICK MH, MANTTARI M, MANNINEN V, HUTTUNEN JK: *Lipoprotein (a) and coronary heart disease risk. A nested case-control study of the Helsinki Heart Study participants*. Atherosclerosis 1991; 89: 59-67.
30. RIDKER PM, HENNEKENS CH, STAMPFER MJ: *A prospective study of lipoprotein (a) and the risk of myocardial infarction*. JAMA 1993; 270: 2195-2199.
31. ROUY D, KOSCHINSKY ML, FLEURY V, CHAPMAN MJ, ANGLÉS-CANO E: *Apolipoprotein(a) and plasminogen interactions with fibrin: a study with recombinant apolipoprotein(a) and isolated plasminogen fragments*. Biochemistry 1992; 31: 6333-6339.
32. CRAIG W, NEVEUX M, PALOMAKI G, CLEVELAND M, HADDOW J: *Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic heart disease: metaanalysis of prospective studies*. Clin Chem 1998; 44: 2301-2306.
33. ALFTHAN G, PEKKANEN J, JAUHAINEN M, PITKANIEMI J, KARVONEN M, TUOMILEHTO J, ET AL: *Relation of serum homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finish population based study*. Atherosclerosis 1994; 106: 9-19.
34. DANESH J, COLLINS RORY, PETO RICHARD: *Lipoprotein(a) and coronary heart disease meta-analysis of prospective studies*. Circulation 2000; 102: 1082-1085.
35. KRONENBERG F, KRONENBERG MF, KIECHL S, TRENWALDER E, SANTER P, OBERHOLLENZER F, ET AL: *Role of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotype in atherogenesis: prospective results from the Bruneck study*. Circulation 1999; 100: 1154-1160.
36. ANGLÉS-CANO E: *High antifibrinolytic activity of lipoprotein(a) containing small apolipoprotein(a) isoforms*. Circulation 2000; 102: E184.
37. SOULAT T, LOYAU S, BAUDOIS V, MAISONNEUVE L, HURTAUD-ROUX MF, SCHLEGEL N, ET AL: *Evidence that modifications of Lp(a) in vivo inhibits plasmin formation on fibrin*. Thromb Haemost 1999; 82: 121-127.
38. FLEURY V, ANGLÉS-CANO E: *Characterization of the binding of plasminogen to fibrin surfaces: the role of carboxy-terminal lysines*. Biochemistry 1991; 30: 7630-7638.
39. FLEURY V, LOYAU S, LIJNEN HR, NIEUWENHUIZEN W, ANGLÉS-CANO E: *Molecular assembly of plasminogen and tissue-type plasminogen activator on an evolving fibrin surface*. Eur J Biochem 1993; 216: 549-556.

40. ROUY D, LAPLAUD PM, SABOREAU M, ANGLÉS-CANO E: *Hedgehog lipoprotein(a) is a modulator of activation of plasminogen at the fibrin surface. An in vitro study.* Arterioscler Thromb 1992; 12: 146-154.
41. ANGLÉS-CANO E: *A spectrophotometric solid-phase fibrin-tissue plasminogen activator activity assay (SO-FIA-tPA) for high-fibrin-affinity tissue plasminogen activators.* Annal Biochem 1986; 43: 129-132.
42. ROUY D, GRAILHE P, NIGON F, CHAPMAN J, ANGLÉS-CANO E: *Lipoprotein(a) impairs generation of plasmin by fibrin-bound tissue-type plasminogen activator. In vitro studies in a plasma milieu.* Arterioscler Thromb 1991; 11: 629-638.
43. HERVIO L, DURLACH V, GIRARD-GLOBA A, ANGLÉS-CANO E: *Multiple binding with identical linkage: a mechanism that explains the effect of lipoprotein(a) on fibrinolysis.* Biochemistry 1995; 34: 13353-13358.
44. ANGLÉS-CANO E, HERVIO L, LOYAU S: *Relevance of lipoprotein(a) in cardiovascular disease: methodological approaches.* Fibrinolysis 1993; 7: 66-68.