

Lipoproteína(a) y enfermedad coronaria aterosclerótica

R. SCHWARTZMAN*^o, JUAN CARLOS KASKI^{Δo}

Departamento de Ciencias Cardiológicas, St. George's Hospital Medical School, Londres, Reino Unido

* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 9/96 Aceptado: 11/96

Dirección para separatas: Dr. Juan Carlos Kaski, MD, FESC, FACC, Coronary Artery Disease Research Group, Department of Cardiological Sciences, St. George's Hospital Medical School, Cranmer Terrace, London, SW17 0RE, United Kingdom

^Δ Miembro Titular SAC

^o FACC

En los últimos años se ha hecho evidente que la lipoproteína(a) se asocia con el desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Su concentración plasmática elevada es un predictor independiente de riesgo de infarto de miocardio y de enfermedad coronaria aterosclerótica temprana. Trabajos efectuados *in vitro*, en vivo y en modelos animales han demostrado el papel fundamental de la lipoproteína(a) en la génesis del proceso aterosclerótico coronario. Estudios clínicos recientes señalan, además, su relación con la reestenosis posangioplastia transluminal coronaria, así como también con la extensión y severidad de las lesiones coronarias. Los recursos terapéuticos para modificar a este factor heredado de riesgo son escasos en el momento actual. De su disponibilidad futura podremos obtener una información más completa respecto del papel de la lipoproteína(a) en la fisiología de la enfermedad coronaria aterosclerótica. REV ARGENT CARDIOL 1997; 65 (5): 533-541.

Palabras clave Lipoproteína(a) - Aterosclerosis - Enfermedad coronaria

La enfermedad coronaria aterosclerótica continúa siendo la principal causa de muerte en occidente. (1) El papel del colesterol plasmático en este proceso ha sido establecido firmemente. Tanto observaciones epidemiológicas como trabajos de intervención terapéutica demuestran una clara asociación entre concentración plasmática elevada de colesterol y riesgo de accidentes cardiovasculares. (2-4)

La mayor parte del colesterol plasmático es transportado por la lipoproteína de baja densidad (LDL) como LDL-colesterol. Numerosas publicaciones han demostrado que niveles plasmáticos elevados de LDL-colesterol se asocian con el desarrollo de aterosclerosis y, contrariamente, su reducción con demora de la progresión e, incluso, regresión de la aterosclerosis a nivel coronario. (5-8)

Recientemente, el estudio 4S ha demostrado que la reducción de los niveles plasmáticos de LDL y de colesterol total, en pacientes con enfermedad coronaria establecida, disminuye significativamente los eventos coronarios y lo que es de notable importancia, ha confirmado que mejora la supervivencia. (9)

Entre las lipoproteínas, no solamente la LDL

está asociada con mayor riesgo de enfermedad coronaria aterosclerótica sino que existen otros factores de riesgo. Entre éstos, la lipoproteína(a) es reconocida actualmente como un factor independiente muy importante de riesgo coronario. (10) Se ha establecido que más del 50% de los pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica prematura tienen una anomalía del metabolismo lipoproteico y ha sido demostrado que el exceso de la lipoproteína(a) es la más frecuente de estas alteraciones. (11)

La lipoproteína(a) es una molécula de LDL modificada, la cual presenta una notable semejanza estructural con el plasminógeno. Por tal motivo actúa como un inhibidor de la activación de éste, interfiriendo con la fibrinólisis endógena.

Asimismo, la lipoproteína(a) parece tener una participación activa en el proceso aterosclerótico y posiblemente, en la inestabilidad de la placa de ateroma, ya que se ha demostrado su incorporación a macrófagos dentro de la pared vascular.

El objetivo de este artículo es resumir la información, disponible actualmente, relacionada con la par-

ticipación de la lipoproteína(a) en la génesis y progresión de la aterosclerosis coronaria.

LIPOPROTEINA(a)

La lipoproteína(a) [Lp(a)] fue descubierta en 1963 por Kåre Berg en la Universidad de Oslo durante la investigación de otras formas de lipoproteínas- β en la población general. (12) La Lp(a) es una forma modificada de LDL [con su estructura básica rica en ésteres de colesterol, fosfolípidos y la presencia de apolipoproteína B100 (apo B100)], la cual se une covalentemente a una glucoproteína llamada apolipoproteína(a) [apo(a)], que constituye el marcador específico de la Lp(a) (Figura 1).

Debido a los recientes avances en el campo de la genética molecular se ha podido establecer que el gen que codifica la apo(a) se encuentra en el cromosoma 6, en un *locus* muy próximo al gen que regula la síntesis de plasminógeno. La secuencia de ADN de la apo(a) muestra gran similitud con la de plasminógeno. (13)

El gen de la apo(a) es sumamente polimórfico, ya que existen más de 30 alelos responsables de su notable heterogeneidad estructural (Figura 2). (14, 15) Su morfología está determinada, además, por un contenido porcentual variable de triglicéridos y de ésteres de colesterol en la molécula de la apo B100 y a la mutación, también genéticamente determinada, en la secuencia de aminoácidos de la apo(a). (16, 17) Como veremos más adelante, esta mutación parece tener un papel preponderante en la función inhibitoria que ejerce la Lp(a) sobre la fibrinólisis endógena.

La apo(a) es sintetizada en el hígado. No está establecido claramente el lugar en el que ella se une con la apo B100, aunque existe alguna evidencia en favor de un mecanismo intracelular. (18) Un mecanismo extracelular también ha sido sugerido y se cree que ambos

mecanismos podrían ser factibles, dependiendo del estado metabólico del individuo. (16, 18, 19)

La concentración plasmática de Lp(a) también está determinada genéticamente y su síntesis, más que el catabolismo de la apo(a), es el determinante clave de dicha concentración. (20-24, 25, 26) Los niveles plasmáticos de Lp(a) pueden variar hasta 1.000 veces entre individuos, aunque permanecen relativamente constantes a lo largo de la vida del mismo individuo. Esto es importante ya que la concentración de Lp(a) no depende de la dieta ni se altera con intervenciones farmacológicas que modifican los niveles plasmáticos de otras lipoproteínas. (27) No existe otra lipoproteína que exhiba la variación interindividual que ofrece la Lp(a) en relación con la concentración en plasma, ya que pueden hallarse niveles desde menos de 0,1 a más de 200 mg/dl.

Es sabido que más del 90% de la variación en la concentración plasmática de la Lp(a) se debe al gen de apo(a) y se sugiere que gran parte de esta variación dependería de la extensión de la región del gen que codifica el cuarto dominio de esta glucoproteína. (15) Sin embargo, el mecanismo de regulación de síntesis y secreción de la Lp(a) es aún más complejo, como puede deducirse del hecho de que alelos de apo(a) de igual tamaño pueden generar concentraciones plasmáticas muy diferentes, lo que sugiere que regiones regulatorias dentro del gen podrían participar en la determinación de las concentraciones plasmáticas de la Lp(a) o que, alternativamente, los genes que codifican la apo(a) pueden ser de igual tamaño pero con una estructura diferente por lo que se generarían diferencias en la velocidad de ensamblaje de las proteínas que estos genes codifican. (25, 26)

Estudio recientes realizados en células animales en cultivo sugiere que el ensamblaje "final" de la Lp(a) ocurre en la superficie del hepatocito. (28, 29)

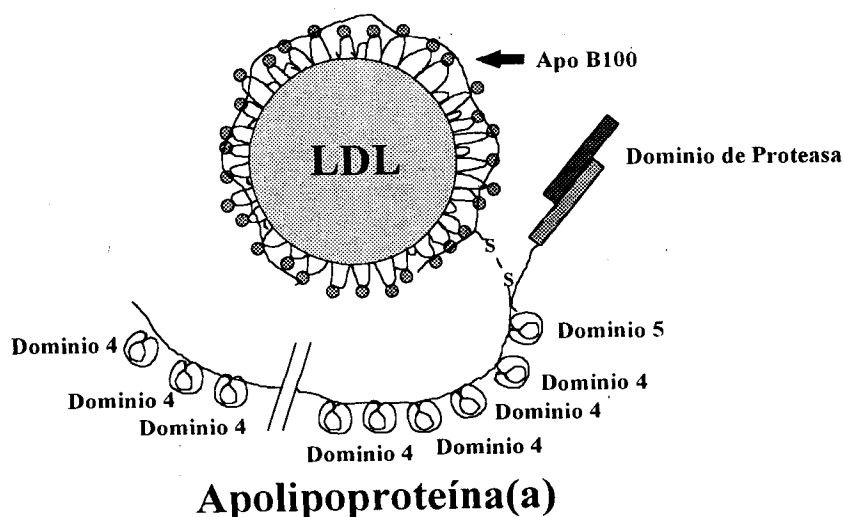


Fig. 1. Representación esquemática de la molécula de Lp(a). La molécula de apo(a), marcador distintivo de la Lp(a), se une mediante un puente covalente disulfuro a la molécula de apo B100 de la LDL. A semejanza de las proteínas que participan en la fibrinólisis y la coagulación, la apo(a) está organizada en "dominios" estructurales con autonomía funcional (véase texto).

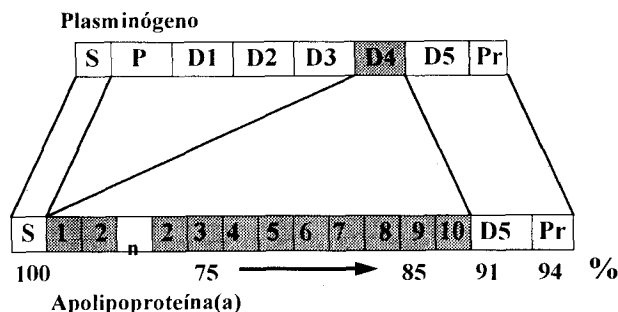


Fig. 2. Representación esquemática comparativa de las estructuras del plasminógeno y de la apo(a). El plasminógeno contiene un péptido señal (S), otro preactivación (P), cinco dominios (D1-D5) y un dominio de proteasa (Pr). La apo(a) ha retenido el péptido señal, el D5, el dominio de proteasa y múltiples dominios que son homólogos al D4 del plasminógeno (áreas sombreadas). Los D4 de la apo(a) pueden ser clasificados en 10 tipos diferentes, basado en la diferencia de aminoácidos. El polimorfismo de tamaño de la apo(a) se debe al diferente número de repeticiones en la secuencia de aminoácidos del dominio 4 tipo 2 (de 3 a 42) que está bajo el control del gen para apo(a). (Los números representan los porcentajes de homología entre ambas estructuras.)

Los mecanismos de su catabolismo no son del todo claros. A diferencia de la LDL, cuyo catabolismo depende principalmente de su receptor específico, el destino metabólico de la Lp(a) parece ser independiente de este receptor. Esto quizá se deba al hecho de que la concentración plasmática de LDL es más elevada que la de Lp(a) *in vivo*. (26, 30) Si bien han sido caracterizados un receptor para Lp(a) en macrófagos y una posible unión entre Lp(a) y la glucoproteína II en la superficie plaquetaria, no se conoce si estas vías participan en el catabolismo de la Lp(a). (30, 31)

EFFECTOS FISIOPATOLOGICOS SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

La Lp(a) ejerce numerosas acciones fisiopatológicas que podrían explicar su relación causal con la aterosclerosis coronaria. Entre las principales figuran la interferencia con el sistema de coagulación/fibrinólisis, la modificación de los factores que participan en la reparación vascular y su incorporación a los macrófagos de la pared vascular.

En sitios de daño endotelial, la exposición del factor tisular inicia el mecanismo extrínseco de la coagulación, proceso que culmina con la formación de fibrina. La fibrina no solamente constituye el soporte físico del coágulo sanguíneo sino que, además, funciona como cofactor "suicida" que se une y activa al plasminógeno. De esta manera, la formación de un trombo en respuesta a la lesión endotelial es un proceso fisiológicamente limitado por mecanismos antitrombóticos que se activan simultáneamente.

Entre estos mecanismos se destacan: la transducción de señales mediada por el óxido nítrico y la prostaciclina, que producen vasodilatación e inhibición de la agregación plaquetaria; (32) la inhibición del depósito de fibrina por el sistema de las proteínas C y S (33) y el sistema fibrinolítico, responsable de eliminar el exceso de fibrina.

Para ejercer sus acciones fisiopatológicas la Lp(a) requiere ser incorporada a la pared arterial. Estudios recientes demostraron que la Lp(a) se acumula de un modo más selectivo que la LDL en la pared vascular. (34, 35) Una vez allí, es capaz de atravesar el endotelio y depositarse en la íntima arterial, donde se localiza cerca de la fibrina. (36, 37)

El plasminógeno se transforma en plasmina en la superficie de la fibrina. Para su activación a plasmina, el plasminógeno se une, mediante sus dominios estructurales 1 y 4, a receptores específicos ubicados en la superficie de la molécula de fibrina. Los dominios 1 y 4 del plasminógeno tienen un sitio funcional que se une al aminoácido lisina, presente en la molécula de fibrina y en membranas celulares, que recibe el nombre de "bolsillo de unión con lisina". (37)

Tanto estudios *in vitro* como observaciones *in vivo* han demostrado que la Lp(a) compite con el plasminógeno por sitios de unión ubicados en células endoteliales, plaquetas, en fibrinógeno y fibrina. (38-45) De las múltiples repeticiones del dominio 4 de la apo(a) sólo uno contiene un sitio de unión a lisina, que es semejante estructuralmente al del plasminógeno. (46)

De esta manera, la apo(a) podría competir por los sitios específicos de unión entre el plasminógeno y la fibrina y entre plasminógeno y proteínas de membrana y reducir la fibrinólisis a nivel vascular. (47) La Lp(a) podría favorecer, por este mecanismo, la formación de trombos en sitios de daño vascular, los que parecen jugar un papel fundamental en el proceso de progresión de la placa aterosclerótica. (45, 48)

Un elemento de gran relevancia fisiopatológica es el hallazgo de la presencia de mutaciones en el denominado "bolsillo de unión con lisina" de la apo(a), genéticamente determinadas, que llevan a una defectuosa unión a la lisina y, por lo tanto, a una reducida interacción con la fibrina. (49) Estas mutaciones generarían una variedad menos aterosclerótica de Lp(a) en comparación con especies que tienen elevada afinidad por lisina, las cuales ejercen un mayor grado de inhibición de la acción del sistema fibrinolítico. (15, 17)

Existe otro mecanismo fisiológico de limitación del tamaño del coágulo mediado también por la plasmina, a través de la activación de enzimas proteolíticas que degradan la matriz extracelular, conocidas como metaloproteinasas. (50) Un ejemplo de este grupo de enzimas lo constituye la colagenasa. La

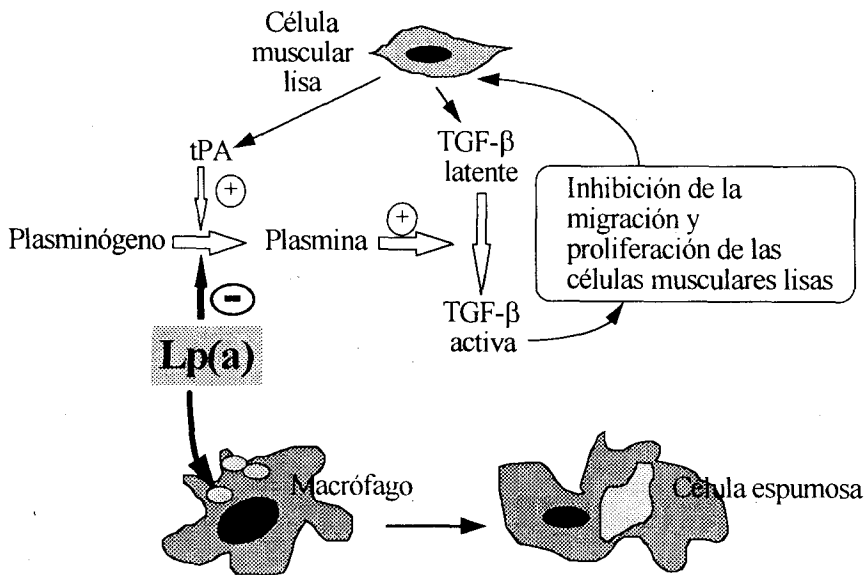


Fig. 3. Representación del mecanismo de acción de la Lp(a) en la pared vascular. Al inhibir la conversión de plasminógeno en plasmina, la citokina TGF- β permanece inactiva, lo que permite la migración y proliferación de las células musculares lisas. Parte del material lipídico de la Lp(a) se incorporaría a los macrófagos, convirtiéndose éstos en células espumosas.

Lp(a), al interferir con la activación del plasminógeno en las superficies celulares y en la matriz extracelular, inhibe la degradación de la matriz intersticial. El resultado de esto es una respuesta anormal "reparadora-proliferativa" de la pared vascular, siendo éste un plausible mecanismo de progresión de la aterosclerosis "Lp(a)-dependiente".

Recientemente, Grainger y colaboradores han demostrado que la plasmina también participa en la regulación de la migración y proliferación de las células musculares lisas de la pared vascular, mediante la activación de la citotoxina TGF- β . (51) Por lo tanto la TGF- β es una citokina multipotencial que es sintetizada como molécula latente y que requiere la presencia de plasmina para ser activada. Estudios *in vitro* han demostrado que, una vez activa, la TGF- β promueve la diferenciación e inhibe la migración y proliferación de células musculares lisas dentro de la pared vascular. (51-53) Recientemente ha sido propuesto un modelo por el cual la apo(a) induciría modificaciones en la estructura de la pared vascular reduciendo la activación de TGF- β de modo indirecto, vía inhibición de la activación de plasmina (Figura 3). (53) De esta manera, una elevada concentración de Lp(a) a nivel tisular podría inhibir la lisis de trombos dentro de la placa aterosclerótica, prolongar el proceso de reparación vascular e, indirectamente, y mediante la inhibición de la generación de TGF- β activa, incrementar la migración de células musculares lisas y su proliferación, mecanismos fundamentales en el desarrollo y la progresión rápida de la aterosclerosis coronaria. (15, 47)

Las experiencias iniciales *in vitro* han sido repetidas recientemente *in vivo* por el grupo de Lawn y colaboradores, mediante el modelo de ratón transgénico que expresa apo(a) humana, donde se ha ob-

servado el desarrollo de lesiones ateroscleróticas en el sistema vascular de estos animales cuando se los expuso a una dieta rica en colesterol. (54)

Finalmente, se ha demostrado la unión y posterior incorporación de Lp(a) en macrófagos, con formación de células espumosas. (55) Estas ejercerían un papel preponderante al actuar como gatillo en el proceso de desarrollo de la placa aterosclerótica, al liberar factores quimiotácticos y de crecimiento, además de citokinas. (56) Es probable, según lo observado por Haberland y colaboradores, que gran parte de la apo β detectada en lesiones ateroscleróticas proviene de la Lp(a). (55)

Por lo tanto, una "inesperada" similitud estructural con el plasminógeno —pero con la imposibilidad de ser clivada por los activadores de aquél—, sumada a su incorporación a macrófagos de la pared vascular, hacen que la Lp(a) constituya una especie de "eslabón" capaz de unir los mecanismos de trombosis y aterosclerosis.

LA LIPOPROTEINA(a) EN LA GENESIS Y PROGRESION DE LA ENFERMEDAD CORONARIA ATROSCLEROTICA

La progresión de las lesiones coronarias no es lineal ni predecible. En estudios de seguimiento a largo plazo, tanto factores coronarios locales como sistémicos han demostrado contribuir a la progresión de la aterosclerosis coronaria.

Con respecto a los factores locales, la morfología compleja de la lesión "culpable" (lesiones con bordes irregulares y/o con imagen compatible con trombo o ulceración) se asocia a dicha progresión, independientemente del cuadro clínico de presentación. En este sentido, nuestro grupo ha comunicado progresión de lesiones coronarias complejas, tan-

to en pacientes con angina crónica estable como con angina inestable, rápidamente estabilizados con tratamiento médico. (57-59)

La forma de presentación clínica es también importante respecto de la posibilidad de progresión de las lesiones coronarias. En pacientes que se presentan con angina inestable, aun cuando el cuadro clínico ha sido rápidamente estabilizado mediante tratamiento médico, las lesiones coronarias progresan más rápidamente que en pacientes con angina estable. (60) Si bien el mecanismo responsable de este diferente comportamiento no está aún aclarado, es posible que la composición de la placa juegue un papel importante. Por ejemplo, hemos observado recientemente que la progresión de las lesiones es significativamente más frecuente en pacientes jóvenes debido a un mayor porcentaje de componente "blando" (rico en ésteres de colesterol) de la placa aterosclerótica. (58)

Basado en los mecanismos patogénicos antes descritos, el papel de la lipoproteína(a) en la progresión de la aterosclerosis coronaria también merece ser investigado.

Recientemente ha sido publicado un trabajo llevado a cabo en 79 pacientes con angina crónica estable enviados a angioplastia transluminal coronaria, en los que se analizó la progresión angiográfica de las lesiones responsables. Tras un lapso medio de 62 días entre la cinecoronariografía diagnóstica y la efectuada inmediatamente antes de la angioplastia, la única variable que se asoció con progresión de las lesiones fue la concentración plasmática de Lp(a), independientemente de los valores de LDL-colesterol y de colesterol total. (61)

A pesar de interferir con el sistema fibrinolítico y de participar en la aterogénesis, la información proveniente de trabajos clínicos no es homogénea en cuanto al papel de la Lp(a) en la enfermedad aterosclerótica.

Estudios epidemiológicos han demostrado una estrecha relación entre niveles plasmáticos elevados de Lp(a) y una mayor incidencia de enfermedad vascular aterosclerótica, así como también ha sido demostrada una correlación positiva entre Lp(a) y riesgo de padecer un infarto agudo de miocardio (IAM) y/o muerte por causa cardiovascular. (62, 63) En un análisis epidemiológico prospectivo, Rosengren y colaboradores hallaron que niveles elevados de Lp(a) tuvieron el mismo poder predictivo para IAM y muerte por causa cardíaca que el hábito de fumar. (63) Sin embargo, el Physician's Health Study no demostró diferencias en los niveles de Lp(a) entre aquellos que padecieron un IAM durante el seguimiento y los que no tuvieron accidentes o eventos cardiovasculares. (64)

En cuanto a la asociación entre niveles plasmáti-

cos de Lp(a) y severidad de la enfermedad coronaria aterosclerótica angiográfica, los datos disponibles son también contradictorios. En 118 pacientes con sospecha clínica de padecer enfermedad coronaria aterosclerótica, Buddle y colaboradores comunicaron que la única anomalía lipídica que se correlacionó con la presencia de lesiones, tanto severas como no severas, en la cinecoronariografía fue la elevación plasmática de Lp(a). (65) Asimismo, datos provenientes del estudio Framingham sostienen a la Lp(a) como un factor relevante para el desarrollo de enfermedad coronaria aterosclerótica. (66) De todas maneras, la "independencia" de la Lp(a) como factor de riesgo es cuestionada por algunos autores. Armstrong y colaboradores han comunicado que la Lp(a), como factor de riesgo de aterosclerosis, depende de una concentración plasmática elevada de LDL-colesterol y de colesterol total. (67) En el mismo sentido, Maher y colaboradores observaron que, en pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica establecida y niveles plasmáticos elevados de LDL y Lp(a), la reducción de la concentración plasmática de LDL (mediante el uso de plasmaféresis) se asoció con una clara disminución en la tasa de progresión angiográfica de lesiones coronarias, aun cuando la Lp(a) continuó elevada en plasma. (68) De este modo, los autores sostienen que el "potencial aterogénico" de la Lp(a) desaparece (o se reduce a niveles mínimos) una vez que se normaliza la concentración plasmática de LDL.

Es más, la asociación causal entre la Lp(a) y enfermedad coronaria es puesta en duda en un trabajo reciente, donde Stiel y colaboradores no hallaron asociación entre Lp(a) y severidad de aterosclerosis coronaria evaluada mediante angiografía cuantitativa. (69)

Por otro lado, y si bien el mecanismo fisiopatogénico de la Lp(a) permitiría asegurarle un papel preponderante en la reestenosis posangioplastia coronaria, los datos disponibles a este respecto tampoco son consistentes. En un análisis recientemente publicado, los pacientes con recurrencia sintomática y reestenosis angiográfica posangioplastia tenían niveles significativamente mayores de Lp(a) que aquellos sin reestenosis. (70) Otros informes arribaron a conclusiones semejantes. (71, 72) En el mismo sentido se ha descrito una reducción de la progresión angiográfica posangioplastia mediante el uso de plasmaféresis. (73) Por el contrario, para otros investigadores, si bien la Lp(a) se correlacionó con severidad angiográfica, no modificó la tasa habitual de reestenosis. (74) De modo similar, un análisis prospectivo reciente no encontró asociación entre los niveles prequirúrgicos de Lp(a) y la tasa de oclusión de los puentes venosos y arteriales durante el seguimiento de pacientes en el posoperatorio de cirugía de revascularización miocárdica. (75)

Estas inconsistencias en la literatura obedecerían a múltiples causas, pudiendo citarse entre ellas: una heterogeneidad notable entre las poblaciones estudiadas, la falta de una metodología estándar para el dosaje de la Lp(a) y/o la ausencia de un punto de corte para definir "concentración normal". (76) Además, es posible que las mediciones plasmáticas no sean fiel reflejo de la actividad antifibrinolítica que ejerce la Lp(a) a nivel de la pared vascular. (47)

CONCLUSIONES

Los recientes avances en biología vascular han permitido una mejor comprensión de los distintos mecanismos que generan los síndromes coronarios agudos y crónicos y han aclarado el papel fundamental del endotelio en este proceso. La injuria crónica del endotelio posiblemente sea el mecanismo gatillo que inicia los cambios estructurales en la pared vascular que culminan con el desarrollo de la placa aterosclerótica. Numerosos factores locales y sistémicos presentes al momento de producirse la lesión endotelial son responsables, en gran medida, de las modificaciones posteriores a nivel de la placa aterosclerótica. (77)

El contenido lipídico de la placa, entre los factores locales, y las catecolaminas circulantes, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y las lipoproteínas ricas en ésteres de colesterol, entre los sistémicos, son algunos de los principales determinantes de las modificaciones y evolución de la placa aterosclerótica. (77, 78)

El papel de la Lp(a) en este contexto merece ser analizado en profundidad, por el hecho de que su homología estructural con el plasminógeno y competir con aquél por sus receptores modifica numerosos procesos fisiológicos asociados con la generación normal de plasmina: se reduce la fibrinólisis a nivel local y posiblemente sistémico, aumenta el depósito de matriz intersticial en sitios de daño vascular, y se incrementan proliferación y migración de células musculares lisas en la pared vascular. Adicionalmente, al ser incorporada a macrófagos, que pasan a convertirse en células espumosas, la Lp(a) puede ser considerada como un complejo macromolecular que combina elementos estructurales, tanto de los sistemas lipoproteico como de la coagulación.

Ha sido notable el progreso alcanzado en los últimos años en la comprensión de los factores que determinan la expresión del gen de la apo(a), su síntesis y su maduración a nivel hepático. Parece evidente el hecho de que su polimorfismo estructural condiciona su polimorfismo funcional y su variable capacidad de interferir con la trombolisis endógena.

De las investigaciones futuras saldrán a la luz nuevos y fundamentales conocimientos relaciona-

dos con su heterogeneidad estructural y funcional, y de su patogenicidad cardiovascular asociada a aquélla.

Por otro lado, el hecho de que su concentración plasmática también sea genéticamente determinada —y prácticamente inmodificable por la mayoría de las intervenciones terapéuticas que reducen los niveles de LDL-colesterol—, crea un nuevo desafío para el cardiólogo. En este sentido, la implementación de cambios en la alimentación y en la actividad física no ejerce ningún efecto sobre los niveles plasmáticos de la Lp(a). De todos modos, ningún estudio ha evaluado hasta la fecha el efecto de la reducción de la Lp(a) en plasma en la incidencia de eventos cardiovasculares. Agentes farmacológicos útiles para tratar el exceso de colesterol, como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa o los fibratos, no han demostrado ser efectivos. (76) Contrariamente, algunos autores han comunicado la efectividad de los estrógenos y de la niacina para reducir la Lp(a) plasmática. (79, 80)

Una mejor comprensión de la biología de la Lp(a) será imprescindible para el desarrollo de agentes terapéuticos que reduzcan sus niveles y, de esta manera, sus consecuencias fisiopatológicas.

SUMMARY

LIPOPROTEIN(a) AND CORONARY ARTERY DISEASE

During the last few years strong evidence has linked lipoprotein(a) with the development of atherosclerosis. Plasma lipoprotein(a) is an independent predictor for the risk of myocardial infarction and, in addition, for the development of premature coronary artery disease. Recent work in vitro, in vivo and with animal models have demonstrated the fundamental role of lipoprotein(a) in the development of atherosclerosis. Furthermore, clinical studies have now shown a close relationship between raised plasma lipoprotein(a) levels and the risk of restenosis following a coronary angioplasty, as well as angiographic extension and severity of coronary lesions to date, the therapeutic approaches for modifying this inherited risk factor are scarce. The future availability of agents being able to lower plasma lipoprotein(a) levels will clarify its role in the atherosclerotic process.

Key words Lipoprotein(a) - Atherosclerosis - Coronary artery disease

BIBLIOGRAFIA

1. WHO-MONICA Project. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization Monica Project: registration procedures, event rates, and care-fatal-

- ity rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994; 90: 583-612.
2. Stamler J, Dyer AR, Shekelle RB, Neaton JD, Stamler R. Relationship of baseline major risk factors to coronary and all-cause mortality, and to longevity: findings from long-term follow-up of Chicago cohorts. *Cardiology* 1993; 82: 191-222.
 3. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992; 152: 56-64.
 4. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Panel Treatment II). *JAMA* 1993; 269: 3015-3023.
 5. Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Albers JJ. Lipid lowering and plaque regression. New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993; 87: 1781-1791.
 6. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Shaefer SM, Lin J-T, Kaplan C y col. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein β . *N Engl J Med* 1990; 323: 1289-1298.
 7. Blankenhorn DH, Azen SP, Krams DM, Mack WJ, Cashin-Hemphill L, Hodis HN y col. Coronary angiographic changes with lovastatin therapy. The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). The MARS Research Group. *Ann Intern Med* 1993; 119: 969-976.
 8. Watts GF, Lewis B, Brunt JN, Lewis ES, Coltart DJ, Smith LD y col. Effects on coronary artery disease of lipid lowering diet, or diet plus cholestiramina in the St Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet* 1992; 339: 563-569.
 9. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
 10. Utermann G. Lipoprotein(a): a genetic risk factor for premature heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1990; 1: 404-410.
 11. Genest JJ Jr, Martin-Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Myers RH y col. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85: 2025-2033.
 12. Berg K. A new serum type system in man-the Lp(a) system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963; 59: 369-382.
 13. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, Eaton DL, Chen EY, Fless GM y col. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987; 330: 132-137.
 14. Fless GM, Roli CA, Scanu AM. Heterogeneity of human plasma lipoprotein(a). Isolation and characterization of the lipoprotein subspecies and their apoproteins. *J Biol Chem* 1984; 259: 11470-11478.
 15. Gaw A, Hobbs HH. Molecular genetics of lipoprotein(a): new pieces to the puzzle. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5: 149-155.
 16. Scanu AM, Fless GM. Lipoprotein(a): Heterogeneity and biological significance. *J Clin Invest* 1990; 85: 1709-1715.
 17. Ernst A, Helmholt M, Brunner C, Petho-Schramm A, Armstrong VW, Muller HJ. Identification of two functionally distinct lysine-binding sites in kringle 37 and in kringles 32-36 of human apolipoprotein(a). *J Biol Chem* 1995; 270: 6227-6234.
 18. Edelstein C, Davidson NO, Scanu AM. Oleate stimulates the formation of triglyceride-rich particles containing apo B100-apo(a) in long-term primary cultures of human hepatocytes. *Chem Phys Lipids* 1994; 67-68: 135-143.
 19. Chiesa G, Hobbs HH, Koschinsky ML, Lawn RM, Maika SD, Hammer RE. Reconstitution of lipoprotein(a) by infusion of human low density lipoprotein into transgenic mice expressing human apolipoprotein(a). *J Biol Chem* 1992; 267: 24369-24374.
 20. Austin MA, Sandholzer C, Selby JV, Newman B, Krauss RM, Utermann G. Lipoprotein(a) in women twins: heritability and relationship to apolipoprotein(a) phenotypes. *Am J Hum Genet* 1992; 51: 829-840.
 21. Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, Lackner C, Chiesa G, Hobbs HH. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. *J Clin Invest* 1992; 90: 52-60.
 22. De Meester CA, Bu X, Gray RJ, Lusic AJ, Rotter JI. Genetic variation in lipoprotein(a) levels in families enriched for coronary artery disease is determined almost entirely by the apolipoprotein(a) gene locus. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 287-293.
 23. Utermann G, Kraft HG, Menzel HJ, Hopferwieser T, Seitz C. Genetics of the quantitative Lp(a) lipoprotein trait. I. Relation of Lp(a) glycoprotein phenotypes to Lp(a) lipoprotein concentrations in plasma. *Hum Genet* 1988; 78: 41-46.
 24. Utermann G. The mysteries of lipoprotein(a). *Science* 1989; 246: 904-910.
 25. Rader DJ, Cain W, Zech LA, Usher D, Brewer HB Jr. Variation in lipoprotein(a) concentrations among individuals with the same apolipoprotein(a) isoform is determined by the rate of lipoprotein(a) production. *J Clin Invest* 1993; 91: 443-447.
 26. Prombelon YF, Soutar AK, Knight BL. Variation in lipoprotein(a) concentration associated with different apolipoprotein(a) alleles. *J Clin Invest* 1994; 93: 1481-1492.
 27. Rader DJ, Cain W, Ikewaki K, Talley G, Zech LA, Usher D y col. The inverse association of plasma lipoprotein(a) concentrations with apolipoprotein(a) isoform size is not due to differences in Lp(a) catabolism but to differences in production rate. *J Clin Invest* 1994; 93: 2758-2763.
 28. White AL, Lanford RE. Cell surface assembly of lipoprotein(a) in primary cultures of baboon hepatocytes. *J Biol Chem* 1994; 269: 28716-28723.
 29. Snyder ML, Hay RV, Whittington PF, Scanu AM, Fless GM. Binding and degradation of lipoprotein(a) and LDL by primary cultures of human hepatocytes. Comparison with cultured human monocyte-macrophages and fibroblasts. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 770-779.
 30. Kessler GA, Li Y, Skiba PJ, Fless GM, Tabas I. Macrophage foam cell lipoprotein(a)/apoprotein(a) receptor. Cell-surface localization, dependence of induction on new protein synthesis, and ligand specificity. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1337-1345.
 31. Malle E, Ibovnik A, Stienmetz A, Kostner GM, Sattler W. Identification of glycoprotein IIb as the lipoprotein(a)-binding protein on platelets. Lipoprotein(a) binding is independent of an arginyl-glycyl-aspartate tripeptide located in apolipoprotein(a). *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 345-352.
 32. Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide as a signal in blood vessels. *TIBS* 1992; 17: 399-402.
 33. Furie B, Furie BC. Molecular and cellular biology of blood coagulation. *New Engl J Med* 1992; 326: 800-806.
 34. Kreuzer J, Lloyd MB, Bok D, Fless GM, Scanu AM, Lusic AJ y col. Lipoprotein(a) displays increased accumulation compared with low-density lipoprotein in the murine arterial wall. *Chem Phys Lipids* 1994; 67: 175-190.
 35. Rath M, Niendorf A, Reblin T, Dietel M, Krebber HJ, Beisiegel U. Detection and quantification of lipoprotein(a) in the arterial wall of 107 coronary bypass patients. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 579-592.
 36. Pepin JM, O'Neill JA, Holff HF. Quantification of apo(a) and apoB in human atherosclerotic lesions. *J Lipid Res* 1991; 32: 317-327.
 37. Anglés-Cano E. Overview on fibrinolysis plasminogen activation pathways on fibrin and cell surfaces. *Chem Phys Lipids* 1994; 67/68: 353-362.
 38. Hajjar KA, Gavish D, Breslow JL, Nachman RL. Lipo-

- protein(a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis. *Nature* 1989; 339: 303-305.
39. Scanu AM. Structural basis for the presumptive atherothrombogenic action of lipoprotein(a). Facts and speculation. *Biochem Pharmacol* 1993; 46: 1675-1680.
 40. González-Gronow M, Edelberg JM, Pizzo SV. Further characterization of the cellular plasminogen binding site: evidence that plasminogen 2 and lipoprotein(a) compete for the same site. *Biochemistry* 1989; 28: 2374-2377.
 41. 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.
 42. Hajjar KA, Gavish D, Breslow JL, Nachman RL. Lipoprotein(a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis. *Nature* 1989; 339: 303-305.
 43. Ezratty A, Simon DI, Loscalzo J. Lipoprotein(a) binds to human platelets and attenuates plasminogen binding and activation. *Biochemistry* 1993; 32: 4628-4633.
 44. Harpel PC, Gordon BR, Parker TS. Plasmin catalyzes binding of lipoprotein(a) to immobilized fibrinogen and fibrin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 3847-3851.
 45. Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, Scanu AM. Lipoprotein(a), fibrin binding, and plasminogen activation. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 240-245.
 46. Guevara J, Knapp RD, Honda S, Northup SR, Morrisett JD. A structural assessment of the apo(a) protein of human lipoprotein(a). *Proteins* 1992; 12: 188-199.
 47. Anglés-Cano E, Hervio L, Rouy D, Fournier C, Chapman JM, Laplaud M y col. 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.
 48. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, Kelley JL, Nerem RM. The pathogenesis of atherosclerosis: an overview. *Clin Cardiol* 1991; 14: 1-16.
 49. Miles LA, Dahlberg CM, Plow EF. The cell-binding domains of plasminogen and their function in plasma. *J Biol Chem* 1988; 263: 11928-11934.
 50. Vassalli JD, Pepper MS. Membrane proteases in focus. *Nature* 1994; 370: 14-15.
 51. Grainger DJ, Kirschenlohr HL, Metcalfe JC, Weissberg PL, Wade DP, Lawn RM. Proliferation of human smooth muscle cells promoted by polipoprotein(a). *Science* 1993; 260: 1655-1658.
 52. Kojima S, Harpel PC, Rifkin DB. Lipoprotein(a) inhibits the generation of transforming growth factor β , an endogenous inhibitor of smooth muscle cell migration. *J Cell Biol* 1991; 113: 1439-1445.
 53. Bjorkerud S. Effects of transforming growth factor β -1 on human arterial smooth muscle cells in vitro. *Arteriosclerosis* 1991; 11: 892-902.
 54. Lawn RM, Wade DP, Hammer RE, Chiesa G, Verstuyft JG, Rubin EM. Atherogenesis in transgenic mice expressing human apolipoprotein(a). *Nature* 1992; 360: 670-672.
 55. Haberland ME, Fless GM, Scanu AM, Fogelman AM. Malondialdehyde modification of lipoprotein(a) produces avid uptake by human monocyte-macrophages. *J Biol Chem* 1992; 267: 4143-4151.
 56. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991; 88: 1785-1792.
 57. Kaski JC, Tousoulis D, Pereira WI, Crea F, Maseri A. Progression of complex coronary artery stenosis in patients with angina pectoris: its relation to clinical events. *Coron Art Dis* 1992; 3: 305-312.
 58. Kaski JC, Chester M, Chen L, Katritsis D. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with angina pectoris. The role of complex stenosis morphology. *Circulation* 1995; 92: 2058-2065.
 59. Chester M, Chen L, Tousoulis D, Poloniecki J, Kaski JC. Differential progression of complex and smooth stenoses within the same coronary three in men with stable coronary artery disease. *J Am Col Cardiol* 1995; 25: 837-842.
 60. Chen L, Chester M, Redwood S, Huang J, Leathan E, Kaski JC. Angiographic stenosis progression and coronary events in patients with "stabilized" unstable angina. *Circulation* 1995; 91: 2319-2324.
 61. Terres W, Tatsis E, Pfaller B, Beil U, Beisiegel U, Hamm C. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with elevated Lp(a). *Circulation* 1995; 91: 948-950.
 62. Rhoads GG, Dahlen G, Berg K, Morton NE, Dannenberg AL. Lp(a) as a risk factor for myocardial infarction. *JAMA* 1986; 256: 2540-2544.
 63. Rosengren A, Wilhelmsen L, Erikson 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. *BMJ* 1990; 301: 1248-1251.
 64. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective study of lipoprotein(a) and the risk of myocardial infarction. *JAMA* 1993; 270: 2195-2199.
 65. Budde T, Fechtrop C, Bosenberg E, Vielhauer C, Enbergs A, Schulte H y col. Plasma Lp(a) levels correlate with number, severity, and length-extension of coronary lesions in male patients undergoing coronary arteriography for clinically suspected coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1730-1736.
 66. Jenner JL, Oedovas JM, Lamon-Fava S, Schaefer MM, Wilson PW, Castelli WP y col. Effects of age, sex, and menopausal status on plasma lipoprotein(a) levels. The Framingham Offspring Study. *Circulation* 1993; 87: 1135-1141.
 67. Armstrong VW, Cremer P, Eberle E, Manke A, Schulze F, Wieland H y col. The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis. Dependence on serum LDL levels. *Atherosclerosis* 1986; 62 (3): 249-257.
 68. Maher VM, Brown BG, Marcovina SM, Hillger LA, Zhao XQ, Albers JJ. Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a). *JAMA* 1995; 274: 1771-1774.
 69. Stiel GM, Reblin T, Buhrlen M, Lattermann A, Nienaber CA. Association of lipoprotein(a) with the extent of coronary atherosclerosis in surgically revascularized men and women. *Zeitschrift fur Kardiologie* 1995; 84: 86-91.
 70. Desmarais RL, Sarembock IJ, Ayers CR, Vernon SM, Powers ER, Gimble LW. Elevated serum lipoprotein(a) is a risk factor for clinical recurrence after coronary balloon angioplasty. *Circulation* 1995; 91: 1403-1409.
 71. Tenda K, Saikawa T, Maeda T, Sato Y, Niwa H, Inoue T y col. The relationship between serum lipoprotein(a) and restenosis after initial elective percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Jpn Circ J* 1993; 57: 789-795.
 72. Yamamoto H, Imazu M, Yamabe T, Ueda H, Hattori Y, Yamakido M. Risk factors for restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: role of lipoprotein(a). *Am Heart J* 1995; 130: 1168-1173.
 73. Daida H, Lee YJ, Yokoi H, Kanoh T, Ishiwata S, Kato K y col. Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty by reducing lipoprotein(a) levels with low-density lipoprotein apheresis. Low-Density Lipoprotein Apheresis Angioplasty Restenosis Trial (L-ART) Group. *Am J Cardiol* 1994; 73: 1037-1040.
 74. Cooke T, Sheahan R, Foley D, Reilly M, D'Arcy G, Jauch W y col. Lipoprotein(a) in restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty and coronary artery disease. *Circulation* 1994; 89: 1593-1598.
 75. Eritsland J, Arnesen H, Berg K, Seljeflot I, Abdelnoor M. Serum Lp(a) lipoprotein levels in patients with coronary

- artery disease and the influence of long-term n-3 fatty acid supplementation. *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 55: 295-300.
76. Lawn R, Scanu A. Lipoprotein(a). *En: Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1996; 151-161.
77. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90: 2126-2146.
78. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophages, and smooth cell content. *Br Heart J* 1993; 69: 377-381.
79. Henriksson P, Angelin B, Berglund L. Hormonal regulation of serum Lp(a) levels: Opposite effects after estrogen treatment and orchidectomy in males with prostatic carcinoma. *J Clin Invest* 1992; 89: 1166-1171.
80. Soma MR, Osnago-Gadda I, Paoletti R, Fumagalli R, Morrisett JD, Meschia M y col. The lowering of lipoprotein(a) induced by estrogen plus progesterone replacement therapy in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1462-1468.