

Lipoproteína (a). Factor de riesgo genético en aterotrombosis coronaria y vascular periférica

MARIA P. NEUMAN, Lic. MARIA I. KURLAT, JOSE NEUMAN

Instituto Privado de Enfermedades Cardiovasculares (IPEC), Buenos Aires

Trabajo recibido para su publicación: 2/93. Aceptado: 4/93

Dirección para separatas: Ayacucho 685, PB, (1026) Buenos Aires, Argentina

La lipoproteína (a), a la que se consideró hace más de 20 años factor de riesgo para la aterosclerosis, está constituida por una lipoproteína de baja densidad (LDL) cuya apolipoproteína (apo) B está unida por un puente disulfúrico a la apo(a). El reciente conocimiento de la estructura de la apo(a), de gran similitud con el plasminógeno, afianzó esa teoría y abrió el camino para numerosas investigaciones por su doble función de lipoproteína aterogénica, transportadora de colesterol hacia la pared arterial y su acción trombogénica al competir con el plasminógeno sin poseer la capacidad fibrinolítica de éste. Constituye por lo tanto un puente de unión entre aterosclerosis y trombosis. Se comprobó su carácter genético y niveles mayores de 30 mg/dl (valor límite de riesgo aterotrombótico) se hallan en alrededor del 20 % de la población general. Se la encontró relacionada con la cardiopatía coronaria y con otras vasculopatías y constituye también un factor de riesgo en la reestenosis posangioplastia y bypass coronario.

Esta lipoproteína fue detectada hace casi 30 años por Blumberg¹ y Berg,² y en la Argentina se la estudió epidemiológicamente y en ensayos clínicos mediante electroforesis hace ya unas 2 décadas bajo la forma de lipoproteína pre-beta₁.^{3,4} En los últimos años adquirió excepcional interés científico por haberse atribuido la causalidad en distintos procesos de patología vascular signados por aterosclerosis y trombosis: demostración angiográfica, infarto de miocardio, obstrucción de vasos en el bypass coronario quirúrgico, reestenosis coronaria posangioplastia, infarto en la hipercolesterolemia familiar, infartos cerebrales, obstrucción carotídea, claudicación intermitente de los miembros inferiores, enfermedades atribuibles a aterosclerosis en pacientes sometidos a hemodiálisis, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, aterogénesis extracoronarias y aneurismas de aorta abdominal.⁵⁻²⁰ Varias revisiones se han ocupado del tema.²¹⁻²⁶

El mecanismo fisiopatológico de su acción protrombótica se basaría en el conocimiento de su estructura, que tiene homología con el plasminógeno, con el cual compete en los acúmulos de fibrina de la pared vascular obstaculizando la fibrinólisis al no tener propiedades trombolíticas.²⁷ Por otro lado, su similitud con la lipoproteína de baja densidad, contenido en apolipoproteína B-100 y colesterol, le confieren el

consabido poder aterogénico al favorecer la formación de células espumosas por los macrófagos y originar las estrías grasas.²⁶ Esta condición de unir propiedades aterogénicas y protrombóticas otorga a la lipoproteína (a) un motivo especial para su investigación cardiológica y control, que se está realizando en varios estudios epidemiológicos y en tratamientos farmacológicos.

ESTRUCTURA Y COMPOSICION

La lipoproteína (Lp) (a) es una partícula de gran heterogeneidad que contiene lipoproteína de baja densidad (LDL) y una o quizás dos copias de apolipoproteína (apo) (a) ligadas a la apo B-100 por puentes disulfuro. La apo (a) difiere de la apo B-100 por su alto grado de glicosilación (alrededor del 30 % de su composición) y su incapacidad de ligarse a los lípidos. El ácido neuramínico es el glucósido que se encuentra en mayor proporción y también posee mayor concentración de ácido siálico que la apo B.²⁸ Esta unión constituye el complejo apo B-apo (a), con propiedades hidrofílicas y lipofílicas, que se puede ligar tanto a partículas ricas en triglicéridos, como los quilomicrones, o a Lp de muy baja densidad o intermedia (VLDL o IDL), como a partículas ricas en ésteres de colesterol: LDL y Lp de alta densidad (HDL). Después de una comida grasa, se ha encontrado este complejo unido a las Lp ricas en triglicéridos.²⁹

Cuando se cita a la Lp(a) se refiere a la LDL acoplada a la apo(a) y se comprobó que con ciertos reductores, como el mercaptoetanol y el ditiotreitól, el complejo se puede desdoblar obteniéndose así la llamada Lp(a⁻) y que la LDL producida tiene una composición proteica y lipídica muy similar a la LDL nativa.²²

En 1987 fue develada la estructura de la apo(a) por técnicas de clonación³⁰ y se reveló su similitud con el plasminógeno. En efecto, de los 5 "kringles" (K) que posee el plasminógeno, en la apo(a) están ausentes los K₁, K₂ y K₃, pero en cambio presenta hasta 37 copias del K₄ y 1 del K₅ seguida de un dominio proteasa. Por lo tanto, posee un acentuado polimorfismo y se han descrito masas moleculares de 280 a 800 kilodalton según el número de copias del K₄ que posea.

Cabe aclarar que se denomina "kringle" a un plegamiento especial que presentan estas proteínas en su estructura terciaria que las asemeja a una confitura danamarkesa denominada así. Estos plegamientos o "rulos", a su vez también mantienen esta forma peculiar por 3 puentes disulfuro.

El K₄ de la apo(a) tiene una homología del 82 al 84% con el respectivo K del plasminógeno, pero en uno de ellos existe un residuo extra de cisteína al que se postula como sitio de unión covalente con la apo B-100, y en el sitio de activación a plasmina la arginina es sustituida por serina, lo cual le impide comportarse como cimógeno fibrinolítico. Se ha encontrado que la región proteásica de la apo(a) no puede ser activada por uroquinasa, factor activador del plasminógeno (t-PA) ni estreptoquinasa. Por lo tanto, no posee la actividad fibrinolítica del plasminógeno.³¹

GENETICA

Se transmite en forma hereditaria quizás como un rasgo autosómico dominante y se ha localizado al gen de apo(a) en el brazo largo del cromosoma 6, adyacente al gen del plasminógeno. El polimorfismo de esta proteína se debe a una serie de alelos de apo(a) donde cada uno de ellos codifica para distintas isoformas según su número de K₄. Las isoformas se fraccionan por técnicas en gel de poliacrilamida con sodio dodecilsulfato (SDS-PAGE), donde se compara su movilidad con la apo B-100, ya sea igual (B), más rápida (F) o más lenta (S).³² Se lograron identificar solamente 1 isoforma B y F y 4 S: S₁, S₂, S₃ y S₄. Se describen hasta 11 isoformas diferentes, y en algunos casos más, aunque Scanu cuestiona este hallazgo teniendo en cuenta

que la diferente proporción de carbohidratos también puede contribuir a la heterogeneidad de la partícula.²⁷

Mediante el método llamado *Western blotting* (transferencia a membranas de nitrocelulosa con anticuerpos específicos) se identifica cada una de estas isoformas. Se halló una relación inversa entre la masa molecular y la concentración de la Lp(a) plasmática, y un mismo individuo puede presentar 1 o 2 isoformas distintas.

FUNCION BIOLOGICA

La presencia de Lp(a) plasmática sólo se detectó en humanos y en varias especies de primates: chimpancés, orangutanes, monos rhesus y babuinos.²¹ Se calcula que en los primates esta mutación ocurrió hace alrededor de 40 millones de años y el mono del nuevo mundo Marmoset tiene la característica de presentar una única isoforma, con variaciones séricas entre 0,5 y 49 mg/dl.³³ Las especies mencionadas no sintetizan vitamina C y este hecho ha llevado a Rath y Pauling³⁴ a emitir la hipótesis de que la Lp(a) sería un sustituto de la vitamina C en su función de fortalecer la matriz extracelular (en especial en los vasos sanguíneos), en la prevención de la lipoperoxidación y en acelerar la reparación y cicatrización de heridas, apoyando la hipótesis de Brown y Goldstein.³⁵ Además, comentan que los conejillos de Indias, que tampoco sintetizan vitamina C, también poseen la Lp(a). Un caso particular es el puercoespín, que sintetiza ambos compuestos.

METODOLOGIA PARA SU DETERMINACION

Los primeros ensayos para aislar e identificar a la Lp(a) demostraron que, aunque tenía movilidad prebeta en el lipidograma electroforético, no flotaba como ésta a densidad < 1,006 mediante la ultracentrifugación del plasma, sino que presentaba una densidad de 1,050-1,100; por lo tanto, se la denominó prebeta sumergida o prebeta₁.

En un estudio epidemiológico realizado por nosotros³ la encontramos con una frecuencia del 25% en una población en apariencia sana, basándonos en la tira electroforética, lo que coincide con hallazgos recientes donde se detectan niveles mayores de 30 mg/dl (valor límite como riesgo aterogénico) en alrededor del 20% de la población. Es necesario precisar que los lipidogramas deben efectuarse pocas horas después de la extracción sanguínea porque luego la banda de Lp(a) se superpone a la prebeta y ya no es posible su identificación.³

Al comprobarse que su determinante antigé-

nico residía en la apo(a), se desarrollaron distintas técnicas inmunológicas para su cuantificación: radioinmunoensayo (RIA), electroinmuno-difusión (EID), inmunodifusión radial, ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) y métodos turbidimétricos y nefelométricos. Las conclusiones más recientes establecen que, pese a la heterogeneidad de la partícula, puede cuantificarse satisfactoriamente empleando sobre todo las técnicas EID y ELISA.³⁶

El éxito de su determinación reside en la pureza y calidad de los estándares y en la especificidad del anticuerpo. El mayor problema consiste en la posible reactividad cruzada del anticuerpo con el plasminógeno dada la similitud de ambas estructuras. Según Kostner³⁶ este hecho no influye de manera importante en los métodos EID y nefelométrico, donde sólo representa una impureza de fondo, y agrega que el uso de anticuerpos monoclonales (MOAB) no presenta gran ventaja sobre los policlonales³⁷ porque sólo reconocen un epítipo del K₄ y el número de estos kringles es variable en cada isoforma. Si el MOAB se dirige contra el K₅ o contra el dominio proteasa también debe asegurarse que no se cruce con el plasminógeno.

Fless y colaboradores proponen un método combinado ELISA donde se utiliza el anti-apo (a) como anticuerpo de captura y se cuantifica en cambio la apo B-100 con su anticuerpo específico.³⁸ En la actualidad se dispone de estándares y anticuerpos de probada calidad que permiten cuantificaciones precisas de la Lp(a). En nuestra experiencia, y con un método EID (Immuno A.G., Viena), logramos resultados preliminares acordes con las estadísticas mundiales (datos no publicados).

Niveles séricos. Los valores encontrados con esta metodología varían de menos de 1 a más de 200 mg/dl y se deben a los diferentes fenotipos genéticos de apo(a) correspondientes a la heterogeneidad del peso molecular de la glicoproteína. Se ha comprobado que los componentes que contienen cisteína o tioles atenúan su reactividad inmunológica, lo cual se debe tener en cuenta para su determinación.³⁹

Las concentraciones mayores de 30 mg/dl se consideran como un factor de riesgo independiente para la enfermedad coronaria.

METABOLISMO

En contraste con la LDL, la Lp(a) no proviene de la degradación plasmática de partículas ricas en triglicéridos como los quilomicrones, VLDL o IDL, sino que se genera directamente en el hígado.⁴⁰ En cultivos de hepatocitos, distintos

experimentos han demostrado que el ligando entre la apo B-100 y la apo(a) se produce intracelularmente; sin embargo, el hecho de encontrar en el plasma Lp(a) unida tanto a partículas ricas en colesterol como a triglicéridos, sugeriría dos procesos diferentes de síntesis.³¹

Con respecto a su catabolismo hay controversia. Si bien algunos investigadores encuentran que éste se realiza a través de los mismos receptores de la LDL,⁴¹ otros demuestran que dicho receptor no está involucrado o sólo lo está en un grado mínimo.⁴² En experiencias con ratones transgénicos, la sobreexpresión del receptor LDL aumenta la depuración (*clearance*) de la Lp(a),⁴¹ mientras que, por el contrario, en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la β -hidroximetilglutaril CoA reductasa, donde se induce la síntesis de dichos receptores, no se consigue bajar los niveles plasmáticos de Lp(a). La heterogeneidad de la Lp(a) podría ser la causa de los resultados disímiles encontrados. El estudio reciente del grupo de Fruchart donde se describen dos subespecies (una que contiene apo E y otra no), aclararía las diferencias debido a la gran afinidad por la apo E que tienen los receptores mencionados.⁴³

En la actualidad se logró revelar la presencia de un receptor no específico tanto en fibroblastos humanos como en macrófagos derivados de monocitos. Los receptores barrenderos (*scavenger*) parecen no ligarse a la Lp(a) nativa, aunque otros autores sostienen lo contrario en ciertas líneas de cultivo de macrófagos. Importa su carga negativa y alto tenor glicosilado.⁴⁴ Es probable que, a semejanza de lo que ocurre con la LDL, la Lp(a) sea susceptible de modificarse por radicales libres o malonildialdehído (MAD) en los espacios intercelulares y de esta manera sea reconocida por los receptores *scavenger* de los macrófagos.²⁶ Inyectando ratas con Lp(a) oxidada *in vitro*, se demostró su reconocimiento por receptores *scavenger* de células de Kupffer hepáticas.⁴⁵

VARIACIONES FISIOPATOLOGICAS

A pesar del origen hereditario y el valor constante de la Lp(a) en un mismo individuo a través de los años, dietas o estilo de vida, se describieron algunas variaciones: tendencia a aumentar con la edad, durante el embarazo, como lo cita Parra,²² o una disminución del 7-8% cuando la persona está acostada o sentada con respecto a la posición de pie.⁴⁶

Influencia hormonal

No se hallaron diferencias significativas se-

gún el sexo, aunque se comunicaron niveles elevados de Lp(a) en la menopausia. Henriksson y colaboradores⁴⁷ encontraron disminución de la Lp(a) en enfermos con cáncer de próstata por aplicación de estrógenos, mientras que la orquidectomía elevaba sus niveles, sugiriendo una regulación hormonal por la cual ambas hormonas bajan las concentraciones de la Lp(a). Sin embargo, los pacientes tratados con estrógenos padecían con mayor frecuencia accidentes cardiovasculares que los orquidectomizados.

Variaciones con la alimentación

El nivel de Lp(a) en ayunas es prácticamente insensible a los cambios en el contenido de colesterol de la alimentación, al contrario de lo que sucede con las cifras de LDL.⁴⁸

Después de una comida de alto contenido graso, Bersot y colaboradores²⁹ encuentran la fracción de lipoproteínas < 1.006 enriquecida en apo (a), en especial la correspondiente a los remanentes de quilomicrones. Este interesante hallazgo posprandial sustentaría el poder aterogénico de la Lp(a) y su localización en la pared arterial,⁴⁹ ya que los remanentes de quilomicrones son ávidamente tomados por los macrófagos, generando células espumosas precursoras de las estrías grasas. Nestel y colaboradores,⁵⁰ administrando ácido eláidico en sustitución del ácido oleico, observaron un aumento significativo de la Lp(a), hecho que se podría relacionar con la elevación de los ácidos grasos "trans" de la dieta. Se observó incremento de Lp(a) en los bebedores crónicos de alta cantidad de alcohol.²²

Diabetes

Se describieron aumentos de Lp(a) en la diabetes insulino dependiente (IDDM) con proteinuria,⁵¹ que progresan desde microalbuminuria leve hasta la de intensidad grave.^{52, 53} En la diabetes no insulino dependiente (NIDDM) no se observaron variaciones de la concentración plasmática de Lp(a).⁵⁴

La mitad de los diabéticos con proteinuria tienen más de 30 mg/dl y la Lp(a) podría ser el intermediario entre la nefropatía y la macrovasculopatía. La mortalidad cardiovascular en la IDDM es 10 veces mayor cuando se asocia con proteinuria.

Enfermedades renales

En pacientes con insuficiencia renal crónica tratados por diálisis, Parra y colaboradores¹⁷ encontraron aumento de vasculopatía acelerada y en un tercio de los mismos descubrieron más de 30 mg/dl. Karadi y colaboradores⁵⁵ estudiaron

la Lp(a) en sujetos con proteinurias significativas, encontrando correlaciones séricas variables. Atribuyeron al riñón un factor de regulación y observaron en biopsias dependencia con el tipo de lesión y marcada elevación en 3 enfermos con amiloidosis primaria. Oida y colaboradores⁵⁶ detectaron la apo (a) en orina, comprobando que su excreción disminuye en la insuficiencia renal.

Proteínas de fase aguda

Se ha sugerido que la apo (a) forma parte de un grupo de proteínas con variaciones transitorias como las que acompañan a cuadros agudos, por ejemplo el infarto agudo de miocardio (IAM) o luego de intervenciones quirúrgicas. Serían similares a cambios inflamatorios donde siguen la misma evolución que el orosomucoide y la α_1 -antitripsina.⁵⁷ También podría caracterizarse así a la disminución de Lp(a) en el trasplante cardíaco, aunque esto podría atribuirse a la terapia inmunosupresora.⁵⁸

CONCENTRACION PLASMÁTICA EN LAS POBLACIONES

La distribución de la concentración plasmática de la Lp(a) en las poblaciones por lo general es asimétrica, presentando una curva marcadamente desviada hacia los valores más bajos. El grupo de Utermann y colaboradores^{21, 59} estudió variaciones étnicas y halló que en Singapur los chinos presentaban valores mucho más bajos si se los comparaba con los hindúes que habitaban la misma región o con una población de Sudán, y concluyeron que la distribución de la concentración de Lp(a) quizás se debía a la frecuencia de los distintos alelos de la apo (a) en cada grupo. La masa molecular de la Lp(a) es inversamente proporcional a su concentración sérica y los alelos responsables de la apo (a) de bajo peso molecular, como el Lp^B, se encuentran con rara frecuencia en un grupo poblacional de Austria. Dicho grupo, considerado representativo de la raza caucásica, acusaba valores bajos de Lp(a) (media: 16,1 mg/dl) y sólo el 17% de la población presentaba valores mayores de 30 mg/dl. En fecha reciente, el mismo equipo de estudio,^{60, 61} demostró que los alelos en el locus de la apo (a) determinan el riesgo para la enfermedad coronaria a través de sus efectos en los niveles de Lp(a) por las isoformas en una investigación efectuada en seis poblaciones. Otros autores también determinaron que el gen de la apo (a) es responsable de alrededor del 90% de las variaciones de la concentración plasmática.⁶²

En la raza negra se encontraron mayores

niveles de Lp(a) plasmática y una distribución en forma de campana.⁶³ Sorrentino y colaboradores⁶⁴ confirmaron dicho aumento en relación con los blancos, pero sin variación en cuanto a la aterogenicidad.

Un estudio preliminar realizado en esquimales, comparándolos con una población danesa, mostró promedios bajos en ambos grupos.⁶⁵ Parra y colaboradores,⁶⁶ en el estudio ECTIM del proyecto MONICA, hallaron la explicación a la gran diferencia de mortalidad por cardiopatía coronaria en dos poblaciones en la diferente concentración de la Lp(a). Rhoads y colaboradores⁷ confirmaron en hawaianos de origen japonés la relación entre la mayor concentración de Lp(a) y cardiopatía isquémica (CI).

Un estudio prospectivo realizado en Suecia durante 6 años en hombres de mediana edad, concluyó que la concentración sérica de Lp(a) es un factor de riesgo independiente para la morbimortalidad por CI.⁹ Sin embargo, en el estudio prospectivo de Helsinki no se observó relación de la Lp(a) con la CI.⁶⁷ En época reciente Cobbaert y colaboradores confirmaron en 5 grupos de origen asiático, africano y 1 occidental la relación entre los niveles de Lp(a) y la etnicidad, cualquiera sea la dieta.⁶⁸

ESTUDIOS CARDIOVASCULARES

Al comienzo del artículo se han resumido los títulos de dieciséis investigaciones de tipo epidemiológico, demostrando con diferentes enfoques la asociación de elevados niveles plasmáticos de Lp(a) con distintas localizaciones de aterosclerosis y trombosis del árbol cardiovascular. Dichos estudios podrían clasificarse en clínicos y anatómicos, ejemplos de los cuales describimos a continuación.

Clínicos

Infarto de miocardio y cardiopatía isquémica. Hoefler y colaboradores⁸ descubrieron en 1.486 varones menores de 18 años, que los que tenían más de 25 mg/dl de Lp(a) eran hijos de padres con 2,5 veces más infartos que los que poseían cifras menores. Beisiegel y colaboradores⁷⁰ hallaron en 302 sujetos normales y en 235 coronarios comprobados por angiografía promedios de de Lp(a) de 24 y 23 mg/dl, respectivamente. Labeur y colaboradores,⁶⁹ en una población de 1.054 belgas a quienes se realizó angiografía coronaria, encontraron en análisis univariados diferencias significativas de la concentración de Lp(a) en relación con la magnitud de las lesiones. Sin embargo, las diferencias disminuían en estudios multivariados.

Anatómicos

Walton y colaboradores⁷¹ identificaron el antígeno apo (a) en las lesiones aterosclerosas mediante inmunofluorescencia. El grupo de Beisiegel,^{70, 72} en biopsias de 107 bypass coronarios y 100 estudios necrópsicos, encontró correlación entre la concentración de Lp(a) y su acumulación en la placa. Asimismo otros autores confirmaron con estudios inmunohistoquímicos su localización en biopsias.⁷³ A menudo la Lp(a) se acompaña de fibrina y se asocia con proteo o glicosaminoglicanos, que son los complejos insolubles tomados más activamente que la Lp nativa por los macrófagos;^{74, 75} a su vez, la unión de la apo (a) a la fibrina impediría la trombólisis.

Hajar y colaboradores⁷⁶ evidenciaron la Lp(a) mediante inmunohistoquímica utilizando anticuerpos de caballo monoespecíficos en autopsias de vasos coronarios y bypass venosos.

Aterosclerosis experimental. En primates no humanos, con dietas aterogénicas que aumentaban el colesterol, Nachman y colaboradores,⁷⁷ empleando métodos inmunohistoquímicos y antisueros monoespecíficos, evidenciaron fuerte acumulación de Lp(a) en las lesiones coronarias; esto no ocurría en las arterias normales. Hubo correlación significativa entre la Lp(a) aórtica y los niveles séricos, sin correspondencia con el colesterol sérico.

Variaciones agudas en procesos vasculares

Infarto agudo de miocardio. Se observó aumento a los 8 días y retorno a los niveles basales después de 1 mes.⁵⁷ Qiu y colaboradores,⁷⁸ en cambio, no obtuvieron variaciones después de 6 horas del infarto.

Angina inestable. Se encontró aumento transitorio, a diferencia de la angina estable, donde no hay cambio.⁷⁹

Acción del t-PA. Hegele y colaboradores⁸⁰ identificaron disminución aguda y transitoria de la Lp(a) a las pocas horas de su aplicación endovenosa, lo cual sugiere que esta partícula no es tan estable como se creía y puede ser modificada por procesos que inducen su remoción del estado libre circulatorio. Sería una reacción compatible con la fase aguda de proteínas inflamatorias.

PAPEL DE LA Lp(a) EN LA ATEROGENESIS

Se detectó la presencia de Lp(a) en la placa de ateroma, habiéndose postulado una interacción de esta partícula con los glicosaminoglicanos de la matriz de la pared arterial. En este proceso, por su posible modificación oxidativa ya men-

cionada se provocaría un incremento de la toma por los macrófagos favoreciendo la formación de la estría grasa.⁴⁹ Además se comprobó una acción proteásica de la Lp(a) sobre la fibronectina a la cual degrada,⁸¹ hecho que podría considerarse un paso lesional precoz de la aterogénesis.

Los pacientes con hipercolesterolemia familiar presentan concentraciones plasmáticas mayores de Lp(a) que la población general,²¹ lo cual resulta un factor de riesgo aditivo de aterogénesis.¹⁹

PAPEL DE LA Lp(a) EN LA TROMBOSIS Y LA FIBRINOLISIS

El mantenimiento del equilibrio entre la trombosis y fibrinólisis endovascular está regulado por una serie de procesos que pueden ser alterados por el exceso de Lp(a) al dar lugar a una disminución de la fibrinólisis. Las células endoteliales de la pared arterial poseen gran número de receptores del plasminógeno y también sitios-ligando para el activador tisular del plasminógeno (t-PA) (sintetizado y secretado por estas mismas células), que a su vez lo protegen de su inhibidor fisiológico (PAI).

Conocido el alto grado de homología entre la apo (a) y el plasminógeno, sucesivos experimentos *in vitro* demostraron que la Lp(a), a través de sus "kringles", se liga y desplaza al plasminógeno de sus ligandos con la fibrina, el fibrinógeno^{82, 83} y superficies celulares.^{76, 84, 85} Se comprobó que también inhibe la activación del plasminógeno por la estreptoquinasa y el t-PA.⁸⁶⁻⁸⁸ Asimismo se demostró que el acoplamiento de la Lp(a) depende del sitio-ligando lisina y puede ser inhibido por el ácido ϵ -aminocaproico.⁸³ La competitividad de los ligandos de la Lp(a) con los del plasminógeno induce a la disminución de la generación de plasmina. Por lo tanto, la Lp(a) influye en la extensión de los depósitos de fibrina en la pared arterial, donde la presencia de un trombo persistente, factible de ser luego incorporado a la misma, podría dar origen al ateroma según la antigua teoría de Rokitansky, más tarde apoyada por Duguid, sugiriendo su papel fundamental como nexo entre aterosclerosis y trombosis.

Con respecto al tratamiento fibrinolítico, Qiu y colaboradores⁷⁸ evidenciaron que los niveles de Lp(a) no son alterados por dicho tratamiento, y también que altas concentraciones no limitan su papel fibrinolítico. Asimismo, von Hodenberg y colaboradores⁸⁹ no hallaron influencia en los valores de la Lp(a) con respecto al éxito de la terapia trombolítica.

Investigaciones *in vivo* realizadas en jóvenes con infartos recurrentes y elevación de Lp(a) presentaron disminución de la fibrinólisis con incremento del PAI.⁹⁰

TRATAMIENTOS FARMACOLOGICOS

Hasta ahora la farmacoterapia no ha sido satisfactoria, aunque se describieron reducciones. Se observó disminución con el andrógeno anabólico estanozolol, que tiene el grave inconveniente de bajar la concentración del colesterol de la HDL₂.⁹¹ Los compuestos con n-acetilcisteína⁹² serían de gran interés para el futuro por afectar la unión de la apo B con la apo (a), y en dos pacientes se obtuvieron disminuciones muy significativas.⁹³

Con fenofibrato se consiguió una reducción del 6,7% ($p \leq 0,05$) en 40 pacientes con hipercolesterolemia poligénica, mientras que el lovastatin fue negativo.⁹⁴

El único efectivo sería el ácido nicotínico,⁹⁵ con el cual se obtuvieron bajas significativas con altas dosis, pero no es tolerado por los pacientes. Se ha empleado también con el agregado de neomicina,⁹⁶ pero faltan estudios de larga duración. Con resultados positivos se lo indicó a bajas dosis y acción sostenida,⁹⁷ pero los efectos significativos de su absorción retardada han sido criticados por la aparición frecuente de hepatitis.⁹⁸ También se obtuvo disminución con el glutatión reducido aplicado por vía endovenosa⁹⁹ y ha sido informado un efecto reductor moderado por la acción de los ácidos grasos omega 3. En cambio, la aféresis demostró ser muy efectiva.^{100, 101}

CONCLUSIONES

La lipoproteína (a) [Lp(a)], a la que se consideró hace más de 20 años factor de riesgo para la aterosclerosis, está constituida por una Lp de baja densidad (LDL) cuya apolipoproteína (apo) B está unida por un puente disulfúrico a la apo (a). El reciente conocimiento de la estructura de la apo (a), de gran similitud con el plasminógeno (P), afianzó esa teoría y abrió el camino para numerosas investigaciones por su doble función de Lp transportadora de colesterol hacia la pared arterial y su acción trombogénica al competir con el P sin poseer la capacidad fibrinolítica de éste. Por lo tanto constituye un puente de unión entre aterosclerosis y trombosis.

De estos estudios se concluye:

- 1) Es un factor de riesgo para la aterosclerosis.
- 2) Constituye un factor genético aunque se

han descrito algunas variaciones por situaciones ambientales y fisiopatológicas.

3) Medible con métodos inmunológicos.

4) Valores mayores de 30 mg/dl representan un factor de riesgo independiente.

5) Su acción trombogénica se ha probado en distintos experimentos *in vitro* al competir con el P en los acúmulos de fibrina, fibrinógeno y en los receptores de las células endoteliales de la pared arterial, impidiendo también la acción del factor tisular activado del P (t-PA) y de la estreptoquinasa.

6) Es susceptible de sufrir oxidaciones y modificaciones que la hacen más pasible de ser tomada por los receptores de los macrófagos (*scavenger*), formándose así células espumosas precursoras de las estrías grasas. Su acción proteolítica sobre la matriz extracelular favorecería este proceso.

7) Los tratamientos probados hasta ahora para bajar sus niveles no resultaron suficientemente satisfactorios.

8) La estrategia terapéutica actual consiste en investigar otros factores de riesgo en los pacientes a los que se detecta alta concentración de Lp(a) plasmática e intensificar los tratamientos hipolipemizantes y antitrombóticos.

SUMMARY

Lp(a) has been considered a risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease from more than twenty years ago and that idea is now reinforced by the knowledge of its structure. This plasma particle presents a composition similar to LDL where its apo B-100 is linked by a disulphide bridge to apo (a), a glycoprotein with an evident homology to plasminogen but without its fibrinolytic activity. Like the well known atherogenic action of LDL, Lp(a) could undergo chemical modifications at the arterial intima, be entrapped by macrophages and originate foam cells. On the other hand, Lp(a) competes *in vitro* with the binding of plasminogen to fibrinogen or fibrin at the endothelial cell surface, inhibiting t-Pa effect and reducing plasmin formation. So, it represents a bridge between the fields of atherosclerosis and thrombosis. Apo (a) is a protein with a remarkable size polymorphism which is considered a genetic trait. The apo (a) gene controls plasma Lp(a) levels, although some ambiental and pathophysiologic variations have been described. According with epidemiological and clinical studies, plasma Lp(a) levels higher than 30 mg/dl determine an atherothrombotic risk factor. Elevated plasma Lp(a) concentrations were found in myocardial and cerebral infarction, carotid atherosclerosis, abdominal aortic aneurism, intermittent claudication and were associated with vein graft stenosis

and restenosis after coronary artery bypass surgery and coronary angioplasty, respectively. Up to now, the treatments to reduce Lp(a) plasma levels did not arrive to satisfactory results, and to get this goal is an obligatory challenge, specially in patients with other risk factors and/or cardiovascular disease.

BIBLIOGRAFIA

1. Blumberg BS, Bernanke D, Allison AC: A human lipoprotein polymorphism. *J Clin Invest* 1962; 41: 1936.
2. Berg K: A new serum type system in man: The Lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963; 59: 369.
3. Neuman J, Neuman MP, Valero E, Lindental D: Epidemiology of coronary heart disease risk factors in a free-living population. *Preventive Medicine* 1979; 8: 445.
4. Mosso HE et al: Etiopatogenia de la aterosclerosis. Ed Eudeba-CEA, 1978; 1.
5. Armstrong VW, Cremer P, Eberle E, Manke A, Schulze F, Wieland H, Kreuzer H, Seidel D: The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1986; 62: 249.
6. Dahlen 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.
7. Rhoads GC, Dahlen G, Berg K, Morton NE, Dannenberg AL: Lp(a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. *JAMA* 1986; 256: 2540.
8. Hoefler G, Harnoncourt F, Paschke E, Mirti W, Pfeiffer KH, Kostner GM: Lipoprotein Lp(a). A risk factor for myocardial infarction. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 398.
9. Rosengren A, Wilhelmsen 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.
10. Hoff HF, Beck GJ, Skibinski CI, Jurgens G, O'Neil J, Kramer J, Lytle B: Serum Lp(a) level as a predictor of vein graft stenosis after coronary artery bypass surgery in patients. *Circulation* 1988; 77: 1238.
11. Hearn JA, Donohue BC, Baalbaki H, Douglas JS, King III SB, Lembo NJ, Roubin GS, Sgoutas DS: Usefulness of serum lipoprotein(a) as a predictor of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1992; 69: 736.
12. Seed M, Hoppichler F, Reaveley D, McCarthy S, Thompson GR, Boerwinkle E, Uterman G: Relation of serum lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) phenotype to coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1990; 322: 1494.
13. Murai A, Miyahara T, Fujimoto N, Kameyama M: Lp(a) lipoprotein as a risk factor for coronary heart disease and cerebral infarction. *Atherosclerosis* 1986; 59: 199.
14. Koltringer P, Jurgens G: A dominant role of lipoprotein(a) in the investigation and evaluation of parameters indicating the development of cervical atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1985; 58: 187.
15. Molgaard J, Klausen Ch, Lassvik C, Faergeman O, Gerdes LU, Olsson AG: Significant association between low-molecular-weight apolipoprotein(a) isoforms and intermittent claudication. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1992; 12: 895.
16. Cressman MD, Heyka RJ, Paganini EP, O'Neil J, Skibinski CI, Hoff HF: Lipoprotein(a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Circulation* 1992; 86: 475.
17. Parra HJ, Mezdoor H, Cachera C, Dracon M, Tacquet A, Fruchart JC: Lp(a) lipoprotein in patients with chronic renal failure treated by hemodialysis. *Clin Chem* 1987; 33: 721.
18. Durrington PN, Ishola M, Hunt L, Arrol S, Bhatnagar D:

- Apolipoproteins(a), AI, and B and parental history in men with early onset ischaemic heart disease. *Lancet* 1988; May 14, 1070.
19. Cambillau M, Simon A, Amar J, Giral Ph, Atger V, Segond P, Levenson J, Merli I, Megnien JL, Plainfosse MC, Moatti N, PCVNETRA Group: Serum Lp(a) as a discriminant marker of early atherosclerotic plaque at three extra-coronary sites in hypercholesterolemic men. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1992; 12: 1346.
 20. Norrgard O, Angquist KA, Dahlen G: High concentrations of Lp(a) lipoprotein in serum are common among patients with abdominal aortic aneurysms. *Intern Angiol* 1988; 7: 46.
 21. Utermann G: The misteries of lipoprotein(a). *Science* 1989; 246: 904.
 22. Parra HJ: Une lipoproteine particuliere: La Lp(a). *Med et Nut* 1990; XXVI: 181.
 23. Loscalzo J: Lipoprotein(a). A unique risk factor for atherothrombotic disease. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 672.
 24. Albers JJ, Marcovina SM, Lodge MS: The unique lipoprotein(a) properties and immunochemical measurements. *Clin Chem* 1990; 36: 2019.
 25. García Frade LJ, García Avello A: Alteración funcional del sistema fibrinolítico mediada por lipoproteínas en la génesis de aterosclerosis. *Sangre* 1991; 36: 25.
 26. Scanu AM: Lp(a) as a marker for coronary heart disease risk. *Clin Cardiol* 1991; 14: 35.
 27. Scanu AM: Genetic basis and pathophysiological implications of high plasma Lp(a) levels. *J Intern Med* 1992; 231: 679.
 28. Ehnholm C, Garoff H, Renkonen O, Simons K: Protein and carbohydrate composition of Lp(a) lipoprotein from human plasma. *Biochemistry* 1972; 11: 3229.
 29. Bersot TP, Innerarity TL, Pitas RE, Rall SC, Weisgraber KH, Mahley RW: Fat feeding in humans induces lipoproteins of density less than 1006 that are enriched in apolipoprotein(a) and that cause lipid accumulation in macrophages. *J Clin Invest* 1986; 77: 622.
 30. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang W-J, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, Scanu AM, Lawn RM: cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987; 330: 132.
 31. Scanu AM, Fless GM: Lipoprotein(a). Heterogeneity and biological relevance. *J Clin Invest* 1990; 85: 1709.
 32. Utermann G, Menzel HJ, Kraft HG, 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.
 33. Guo HCh, Michel JB, Blouquit Y, Chapman MJ: Lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) in a new world monkey, the common marmoset (*Callithrix jacchus*). *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1991; 11: 1030.
 34. Rath M, Pauling L: Hypothesis: lipoprotein(a) is a surrogate for ascorbate. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87: 6204.
 35. Brown MS, Goldstein JL: Teaching old dogmas new tricks. *Nature* 1987; 330: 113.
 36. Kostner GM: Methodological problems of Lp(a) assay. *Giornale della Arteriosclerosi* 1991; 16: 17.
 37. Kraft HG, Dieplinger H, Hoyer E, Utermann G: Lp(a) phenotyping by immunoblotting with polyclonal and monoclonal antibodies. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 212.
 38. Fless GM, Snyder ML, Scanu AM: Enzyme-linked immunoassay for Lp(a). *Lipid Res* 1989; 30: 651.
 39. Scanu AM, Pfaffinger D, Fless GM, Makino K, Eisenbart J, Hinman J: Attenuation of immunologic reactivity of lipoprotein(a) by thiols and cysteine-containing compounds. Structural implications. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1992; 12: 424.
 40. Krempler F, Kostner G, Bolzano K, Sandhofer F: Lipoprotein(a) is not a metabolic product of other lipoproteins containing apolipoprotein B. *Biochim Biophys Acta* 1979; 575: 63.
 41. Hofmann SL, Eaton DL, Grown MS, McConathy WJ, Goldstein JL, Hammer RE: Overexpression of human low density lipoprotein receptors leads to accelerated catabolism of Lp(a) lipoprotein in transgenic mice. *J Clin Invest* 1990; 85: 1542.
 42. Steyrer E, Kostner GM: Interaction of lipoprotein Lp(a) with the B/E-receptor: a study using isolated bovine adrenal cortex and human fibroblast receptors. *J Lipid Res* 1990; 31: 1247.
 43. Bard JM, Delattre-Lestavel S, Clavey V, Pont P, Derudas B, Parra HJ, Fruchart JC: Isolation and characterization of two sub-species of Lp(a), one containing apo E and one free of apo E. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1127: 124.
 44. Zioncheck TF, Powell LM, Rice GC, Eaton DL, Lawn RM: Interaction of recombinant apolipoprotein(a) and lipoprotein(a) with macrophages. *J Clin Invest* 1991; 87: 767.
 45. de Rijke YB, Jurgens G, Hessels MAJ, Hermann A, van Berkel TJC: In vivo fate and scavenger receptor recognition of oxidized lipoprotein(a) isoforms in rats. *J Lipid Res* 1992; 33: 1315.
 46. Miller M, Bachorik PS, Cloey TA: Normal variation of plasma lipoproteins: postural effects on plasma concentrations of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *Clin Chem* 1992; 38: 569.
 47. 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.
 48. Brown SA, Morrisett J, Patsch JR, Reeves R, Gotto AM, Patsch W: Influence of short term dietary cholesterol and fat on human plasma Lp(a) and LDL levels. *J Lipid Res* 1991; 32: 1281.
 49. Bihari-Varga M, Gruber E, Rotheneder M, Zechner R, Kostner GM: Interaction of lipoprotein Lp(a) and low density lipoprotein with glycosaminoglycans from human aorta. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 851.
 50. Nestel P, Noakes M, Belling B, McArthur R, Clifton P, Janus E, Abbey M: Plasma lipoprotein lipid and Lp(a) changes with substitution of elaidic acid for oleic acid in the diet. *J Lipid Res* 1992; 33: 1029.
 51. Bierman EL: Atherogenesis in diabetes. *Arteriosclerosis Thromb* 1992; 12: 647.
 52. Jenkins AJ, Steele JS, Janus ED, Best JD: Increased plasma apolipoprotein(a) levels in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetes* 1991; 40: 787.
 53. Taskinen MR: Quantitative and qualitative lipoprotein abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes* 1992; 41: 12.
 54. Haffner SM, Morales PA, Stern MP, Gruber MK: Lp(a) concentrations in NIDDM. *Diabetes* 1992; 41: 1267.
 55. Karadi I, Romics L, Pálos G, Domán J, Kaszás I, Hesz A, Kostner GM: Lp(a) lipoprotein concentration in serum of patients with heavy proteinuria of different origin. *Clin Chem* 1989; 35: 2121.
 56. Oida K, Takai H, Maeda H, Takahashi S, Shimada A, Suzuki J, Tamai T, Nakai T, Miyabo S: Apolipoprotein(a) is present in urine and its excretion is decreased in patients with renal failure. *Clin Chem* 1992; 38: 2244.
 57. Maeda S, Abe A, Seishima M, Makino K, Noma A, Kawade M: Transient changes of serum lipoprotein(a) as an acute phase protein. *Atherosclerosis* 1989; 78: 145.
 58. Farmer JA, Ballantyne ChM, Patsch W, Monisett JD, Payton-Ross Ch, Frazier OH, Gotto AM, Young JM: Lp(a) and apolipoprotein changes after heart transplant. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 844.
 59. Sandholzer Ch, Boerwinkle E, Saha N, Tong MC, Utermann G: Apolipoprotein(a) phenotypes, Lp(a) concentration and plasma lipid levels in relation to coronary heart disease in a chinese population: Evidence for the role of the apo(a) gene in coronary heart disease. *J Clin Invest* 1992; 89: 1040.
 60. Sandholzer Ch, Saha N, Kark JD, Rees A, Jaross W, Dieplinger H, Hoppchler F, Boerwinkle E, Utermann G: Apo(a) isoforms predict risk for coronary heart disease. A study in six populations. *Arteriosclerosis Thromb* 1992; 12: 1214.
 61. Kraft HG, Sandholzer C, Menzel HJ, Utermann G: Apoli-

- poprotein(a) alleles determine lipoprotein(a) particle density and concentration in plasma. *Arteriosclerosis* 1992; 12: 302.
62. 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.
 63. Guyton JR, Dahlen GH, Patsch W, Kautz JA, Gotto AM: Relationship of plasma lipoprotein Lp(a) levels to race and to apolipoprotein B. *Arteriosclerosis* 1985; 5: 265.
 64. Sorrentino MJ, Vielhauer Ch, Eisenbart JD, Fless GM, Scanu AM, Feldman T: Plasma lipoprotein(a) protein concentration and coronary artery disease in black patients compared with white patients. *Am J Med* 1992; 93: 658.
 65. Gerdes LU, Schmidt EB, Klausen IC, Kristensen SD, Ernst E, Faergeman O, Dyerberg J: Plasma concentration levels of apolipoprotein A-I, apolipoprotein B and lipoprotein (a) in Greenland inuit (eskimos). *J Inter Med* 1992; 231: 623.
 66. Parra HJ, Arveiler D, Evans AE, Cambou JP, Amouyel P, Bingham A, McMaster D, Shaffer P, Douste-Blazy Ph, Luc G, Richard JL, Ducimetiere P, Fruchart JC, Cambien F: A case-control study of lipoprotein particles in two population at contrasting risk for coronary heart disease. The ECTIM Study. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1992; 12: 701.
 67. Jauhiainen M, Koskinen P, Ehnholm C, Frick MH, Mantari 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.
 68. Cobbaert Ch, Kesteloot H: Serum lipoprotein(a) levels in racially different populations. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 441.
 69. Labeur C, De Bacquer D, DeBacker G, Vincke J, Muyidermans L, Vanderkerckhove Y, Van der Stichele E, Rosseu M: Plasma lipoprotein(a) values and severity of coronary artery disease in a large population of patients undergoing coronary angiography. *Clin Chem* 1992; 38: 2261.
 70. Beisiegel U: Lipoprotein(a): a new risk factor. *Heartbeat* 1990; 2, June 2.
 71. Walton KW, Hitchens J, Magnani HN, Khan M: A study of methods of identification and estimation of Lp(a) lipoprotein and of its significance in health, hyperlipidaemia and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1974; 20: 323.
 72. Rath M, Niendorf A, Reblin T, Dietel M, Kребber HJ, Beisiegel U: Detection and quantification of lipoprotein(a) in the arterial wall of 107 coronary bypass patients. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 579.
 73. Cushing GL, Gaubatz JW, Nava ML, Burdick BJ, Bocan TMA, Guyton JR, Weibaecher D, deBake ME, Lawrie GM, Morrisett JD: Quantitation and localization of apolipoproteins(a) and B in coronary artery bypass vein grafts resected at re-operation. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 593.
 74. Meeting Summary. Beisiegel U, Kostner G, Ehnholm Ch, Vaheri A: Interaction of low density lipoproteins and Lp(a) with the extracellular matrix of the arterial intima. *Arteriosclerosis Thromb* 1991; 11: 454.
 75. Smith EB: Fibrinogen/fibrin in atherogenesis. "Heartbeat" J of the ISFC 1991; 3: 1.
 76. 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.
 77. Nachman RL, Gavish D, Azrolan N, Clarkson TB: Lipoprotein(a) in diet-induced atherosclerosis in nonhuman primates. *Arteriosclerosis Thromb* 1991; 11: 32.
 78. Qiu S, Théroux P, Genest J, Solymoss BCh, Robitaille D, Marcl M: Lipoprotein(a) blood level in unstable angina pectoris, acute myocardial infarction, and after thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1175.
 79. Oshima S, Uchida K, Yasu T, Uno K, Nonogi H, Haze K: Transient increase of plasma lipoprotein(a) in patients with unstable angina pectoris. *Arteriosclerosis Thromb* 1991; 11: 1772.
 80. Hegele RA, Freeman MR, Langer A, Connelly PW, Armstrong PW: Acute reduction of lipoprotein (a) by tissue-type plasminogen activator. *Circulation* 1992; 85: 2034.
 81. Salonen EM, Jauhiainen M, Zardi L, Vaheri A, Ehnholm Ch: Lipoprotein(a) binds to fibronectin and has serine proteinase activity capable of cleaving it. *The EMBO J* 1989; 8: 4035.
 82. Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, Scanu AM: Lipoprotein(a), fibrin binding, and plasminogen activation. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 240.
 83. Harpel PC, Gordon BR, Parker TS: Plasmin catalyzes binding of lipoprotein(a) to immobilized fibrinogen and fibrin. *Proc Natl Acad Sci* 1989; 86: 3847.
 84. 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.
 85. 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.
 86. Rouy D, Grailhe P, Nigon F, Chapman J, Anglés-Cano E: Lipoprotein(a) impairs generation of plasmin by fibrin-bound tissue-type plasminogen activator. *Arteriosclerosis* 1991; 11: 629.
 87. Rouy D, Laplaud PM, Saboureau M, Anglés-Cano E: Hedgehog lipoprotein(a) is a modulator of activation of plasminogen at the fibrin surface. *Arteriosclerosis* 1992; 12: 146.
 88. Edelberg JM, González-Gronow M, Pizzo SV: Lipoprotein(a) inhibition of plasminogen activation by tissue-type plasminogen activator. *Thrombosis Res* 1990; 57: 155.
 89. von Hodenberg E, Kreuzer J, Hautmann M, Nordt T, Kubler W, Bode Ch: Effects of lipoprotein(a) on success rate of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1349.
 90. Hamsten A, Walldius G, Szamosi A, Blomback M, Faire U, Dahlen G, Landou Ch, Wiman B: Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987; July 4, 3.
 91. Albers JJ, Taggart HMcA, Appelbaum-Bowden D, Haffner S, Chesnut III ChH, Hazzard WR: Reduction of lecithin:cholesterol acyltransferase, apolipoprotein D and the Lp(a) lipoprotein with the anabolic steroid stanozolol. *Biochim Biophys Acta* 1984; 795: 293.
 92. Kroon AA, Demacker PNM, Stalenhoef AFH: N-acetylcysteine and serum concentrations of lipoprotein(a). *J Intern Med* 1991; 230: 519.
 93. Gavish D, Breslow JL: Lipoprotein(a) reduction by N-acetylcysteine. *Lancet* 1991; 337: 203.
 94. Weisweiler P, Friedl Ch, Lelieurs I, Weisweiler H, Flach D: Fenofibrate, but not lovastatin, lowers lipoprotein(a) levels in hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 753a.
 95. Carlson LA, Hamsten A, Asplund A: Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein Lp(a) in hyperlipidaemic subjects treated with nicotinic acid. *J Intern Med* 1989; 226: 271.
 96. Gurakar A, Hoeg JM, Kostner G, Papadopoulos NM, Brewer HB Jr: Levels of lipoprotein Lp(a) decline with neomycin and niacin treatment. *Atherosclerosis* 1985; 57: 293.
 97. Lepre F, Campbell B, Crane S, Hickman P: Low-dose sustained release nicotinic acid (Tri-B3) and lipoprotein(a). *Am J Cardiol* 1992; 70: 133.
 98. Henkin Y, Oberman A, Hurst DC, Segrest JP: Niacin revisited: clinical observations on an important but underutilized drug. *Am J Med* 1991; 91: 239.
 99. Manzato E, Baldo-Enzi G, Baiocchi MR, Zambon S, Corrella A, Crepaldi G: Effetto del glutazione ridotto sulla lipoproteina(a). *G Arterioscler* 1992; 17: 27.
 100. Armstrong VW, Schleef J, Thiery J et al: Effect of HELP-LDL-apheresis on serum concentrations of human lipoprotein(a): kinetic analysis of the post-treatment return to

- baseline levels. Eur J Clin Invest 1989; 19: 235.
101. Gordon BR, Kelsey SF, Bilheimer DW, Brown DC, Dau PC, Gotto AM, Ilingworth R, Jones PH, Leitman SF, Pihoda JS, Stein EA, Stern TN, Zavoral JH, Zwiener RJ,

for the Liposorber Study Group: Treatment of refractory familial hypercholesterolemia by low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. Am J Cardiol 1992; 70: 1010.

Agradecimiento

Se agradece a SICA S.A.I.C. por su apoyo a la investigación científica.