



ORIGINAL

Diseño y racional estudio observacional del Grupo Argentino Estudio Lipoproteína (a)

P. Corral^{a,*}, A. Lavalle Cobo^b, M.F. Arrupe^c, L. Schreier^a, G. Matta^d y N.F. Renna^e,
en nombre de los investigadores de GAELp(a)

^a Departamento de Farmacología Universidad FASTA, Mar del Plata, Argentina

^b Departamento de Cardiología. Sanatorio Otamendi, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^c Unidad Cardiometabólica. Departamento de Cardiología. Hospital Español de Mendoza, Mendoza, Argentina

^d Instituto de Investigación del Corazón y la Diabetes Baker, Melbourne, Australia

^e Unidad Coronaria. Departamento de Cardiología. Hospital Español de Mendoza. Facultad de Ciencias Médicas. UNCuyo, Mendoza, Argentina

Recibido el 3 de junio de 2024; aceptado el 22 de julio de 2024

PALABRAS CLAVE

Lipoproteína (a);
Grupo Argentino
Estudio Lipoproteína
(a);
Argentina

Resumen

Introducción: Valores elevados de lipoproteína(a) [Lp(a)] se asocian con un incremento del riesgo cardiovascular. Sin embargo, faltan en Argentina estudios exhaustivos sobre niveles de Lp(a) y su impacto en la salud cardiovascular. El Grupo Argentino para el Estudio de la Lipoproteína (a) [GAELp(a)] tiene como objetivo abordar esta brecha a través de un estudio observacional diseñado para evaluar la prevalencia y las consecuencias de los niveles elevados de Lp(a) en la República Argentina.

Métodos: El estudio GAELp(a) incorporará participantes de diversas regiones de Argentina. Los individuos elegibles se someterán a evaluaciones exhaustivas, que incluirán la recopilación de datos demográficos, la revisión de antecedentes médicos y el análisis de laboratorio para determinar los niveles de Lp(a) y otras variables lipídicas. El estudio empleará análisis estadísticos rigurosos para explorar la asociación entre los niveles elevados de Lp(a) y los resultados cardiovasculares, considerando posibles variables confundidoras.

Resultados: Se anticipa que los resultados del estudio GAELp(a) incluirán una caracterización detallada de los niveles de Lp(a) en la población Argentina y su correlación con enfermedades cardiovasculares. Al esclarecer estas relaciones, el estudio pretende proporcionar información valiosa sobre la prevalencia y el impacto de los niveles elevados de Lp(a) en la salud cardiovascular en Argentina.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drpablocorral@gmail.com (P. Corral).

<https://doi.org/10.1016/j.hipert.2024.07.005>

1889-1837/© 2024 SEH-LELHA. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Conclusión: El estudio observacional GAELp(a) permitirá mejorar nuestra comprensión del riesgo cardiovascular relacionado con Lp(a) en Argentina. Los hallazgos de este estudio pueden contribuir al desarrollo de intervenciones dirigidas, guías clínicas y políticas de salud pública orientadas a reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular asociadas con niveles elevados de Lp(a). A través de esfuerzos colaborativos, el estudio GAELp(a) busca avanzar en la investigación cardiovascular y mejorar los resultados de salud en Argentina.

© 2024 SEH-LELHA. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

KEYWORDS

Lipoprotein (a);
Argentine Group for
the Study of
Lipoprotein (a);
Argentina

Design and rationale: Observational Study of the Argentine Group for the Study of Lipoprotein (a)

Abstract

Introduction: Elevated levels of Lipoprotein(a) [Lp(a)] have been linked to increased cardiovascular risk globally. However, comprehensive studies on Lp(a) levels and their impact on cardiovascular health in Argentina are lacking. The Argentine Group for the Study of Lipoprotein (a) [GAELp(a)] aims to address this gap through an observational study designed to evaluate the prevalence and consequences of elevated Lp(a) levels in the Argentine population.

Methods: The GAELp(a) study will recruit participants from diverse regions across Argentina. Eligible individuals will undergo comprehensive assessments, including demographic data collection, medical history review, and laboratory analyses to measure Lp(a) levels. The study will employ rigorous statistical analyses to explore the association between elevated Lp(a) levels and cardiovascular outcomes, considering potential confounding variables.

Results: Anticipated outcomes of the GAELp(a) study include a detailed characterization of Lp(a) levels within the Argentine population and their correlation with cardiovascular diseases. By elucidating these relationships, the study aims to provide valuable insights into the prevalence and impact of elevated Lp(a) on cardiovascular health in Argentina.

Conclusion: The GAELp(a) observational study holds promise for enhancing our understanding of Lp(a)-related cardiovascular risk in Argentina. Findings from this study may contribute to the development of targeted interventions, clinical guidelines, and public health policies aimed at reducing cardiovascular morbidity and mortality associated with elevated Lp(a) levels. Through collaborative efforts, the GAELp(a) study seeks to advance cardiovascular research and improve healthcare outcomes in Argentina.

© 2024 SEH-LELHA. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

El aumento en los valores plasmáticos de lipoproteína (a) (Lp(a)) ha demostrado una relación causal con enfermedades cardiovasculares (ECV) como la aterosclerosis, la enfermedad valvular aórtica y la mortalidad cardiovascular¹⁻³. Descubierta por Berg en 1963, la Lp(a) es una lipoproteína con características proaterogénicas, protrombóticas y proinflamatorias⁴. Aunque su función específica es desconocida, su origen genético y limitada respuesta a hábitos higiénico-dietéticos sugieren que su medición sea recomendada una sola vez en la vida⁴.

Estructuralmente, la Lp(a) se compone de una partícula de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) unida a una molécula de Apo(a), similar al plasminógeno, compuesta por estructuras semicirculares denominadas «kringles». Estos kringles (K) se clasifican del I al V, con la Apo(a) conteniendo subtipos KIV y una copia del KV, siendo el número de KIV tipo 2 variable y determinado genéticamente,

lo que establece el tamaño de la isoforma de Apo(a)⁵. La concentración sérica de Lp(a) tiene una relación inversa con el tamaño de la isoforma de Apo(a)⁶. La falta de una terapéutica específica para controlar los niveles elevados de Lp(a) y su alta prevalencia colocan a esta lipoproteína en un lugar destacado para desarrollar estrategias terapéuticas.

La prevalencia informada de elevación de Lp(a) oscila entre el 20% y el 25%⁷. En Argentina, se ha reportado una prevalencia de Lp(a) elevada del 6,1%, basada en una cohorte limitada⁸. El estudio Grupo Argentino de Estudio de la Lipoproteína(a) (GAELP(a)) tiene como objetivo relevar la prevalencia de Lp(a) en Argentina, profundizar en su metodología de medición, la presencia de lesiones vasculares ateroscleróticas y estenosis aórtica, y su relación con variables lipídicas, no lipídicas e imagenológicas. Además, busca recabar información sobre el manejo terapéutico para el desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento en salud pública, e identificar grupos de riesgo para intervenciones tempranas⁹.

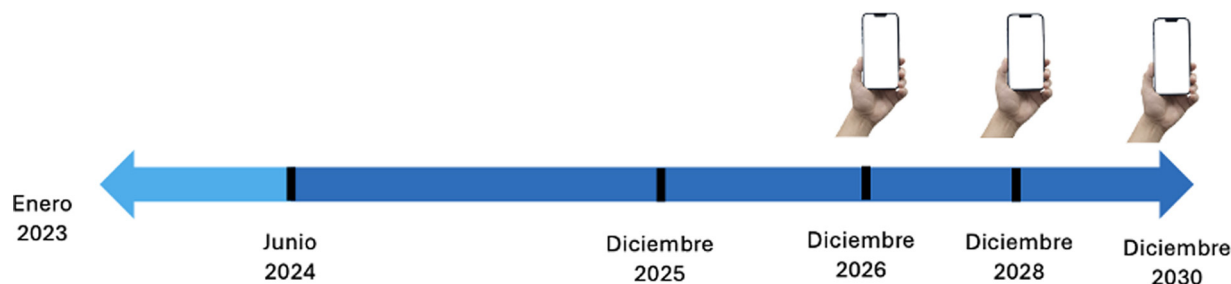


Figura 1 Línea del tiempo: Inicial - llamado/s - Fin.

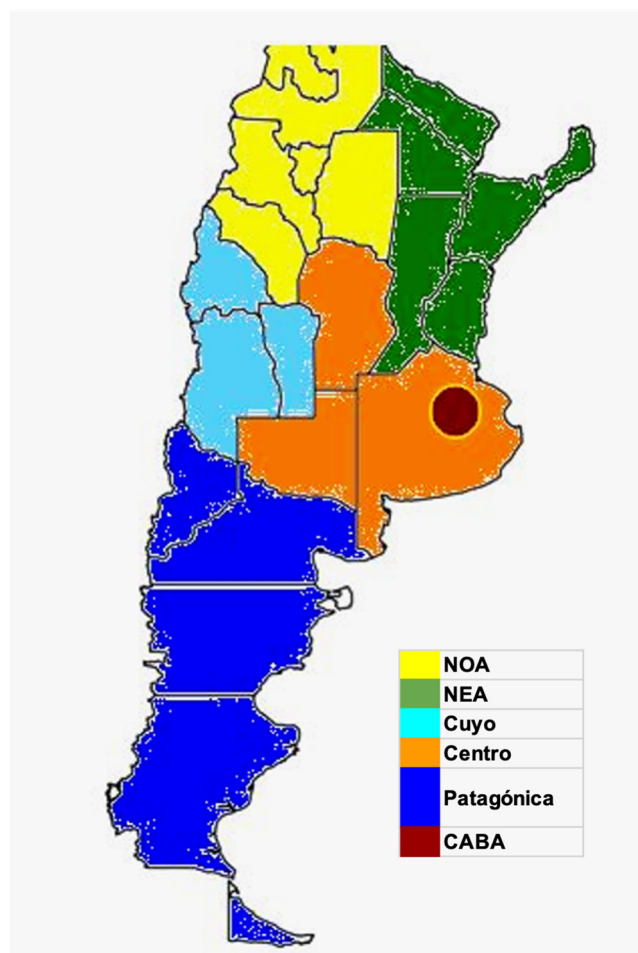


Figura 2 División de regiones grupo GAELp(a).

El objetivo del estudio es determinar la prevalencia de niveles elevados de Lp(a) en pacientes atendidos en consultorio/s, centros públicos o privados en diferentes regiones de la República Argentina para identificar patrones de distribución por edad, género, región geográfica y otros factores demográficos o clínicos, bioquímicos e imagenológicos asociados.

Métodos y análisis

Diseño del estudio y cronograma

Estudio diseñado como registro observacional, retrospectivo y prospectivo, llevado a cabo en múltiples centros

médicos de la República Argentina (www.clinicaltrials.gov NCT06297239). El registro consiste en la recopilación de datos de pacientes que están siendo evaluados clínicamente y reciben atención médica de rutina como parte de su seguimiento con su médico de cabecera. En este sentido, el médico de cabecera determina discrecionalmente los métodos diagnósticos complementarios y el tratamiento aplicado al paciente. Es importante destacar que el registro no implica ninguna intervención en el tratamiento de los pacientes.

La inclusión de pacientes en el registro se inició en enero de 2023 y está previsto que concluya en diciembre de 2025, en su primera etapa. Los datos se recopilarán retrospectivamente a partir de los registros de pacientes evaluados por los investigadores principales entre enero de 2023 y junio de 2024, y prospectivamente mediante la inclusión de nuevos pacientes a partir de junio de 2024.

Durante la visita inicial (primer contacto con pacientes incluidos retrospectivamente en el estudio), se invitará a los pacientes a participar en el registro, explicando que su seguimiento y control médico continuarán siendo gestionados por su médico de cabecera. Se llevará a cabo un seguimiento telefónico en diciembre de 2026, 2028 y 2030 con el fin de evaluar la ocurrencia de eventos clínicos adversos y nuevos diagnósticos de diabetes (visitas 2, 3 y 4, respectivamente) (fig. 1).

Gestión del estudio

El país se dividió en seis regiones, cada una compuesta por distintas provincias (fig. 2):

1. **Noreste argentino (NEA):** Misiones, Formosa, Corrientes, Chaco, Entre Ríos y Santa Fe.
2. **Noroeste argentino (NOA):** Jujuy, Salta, Tucumán, Santiago del Estero, Catamarca y La Rioja.
3. **Centro:** Provincia de Buenos Aires, Córdoba y La Pampa.
4. **Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA)**
5. **Cuyo:** Mendoza, San Juan y San Luis.
6. **Patagónica:** Río Negro, Neuquén, Chubut, Santa Cruz y Tierra del Fuego

En cada región, los investigadores principales fueron invitados a participar en el registro por el Comité Científico (Apéndice I, material suplementario).

Población

Se incluirán pacientes ≥ 18 años de edad que concurren a la consulta médica por cualquier motivo en quienes se solicite o realice una determinación de Lp(a) y que acepten participar del registro.

Recolección de datos

Los datos son recolectados utilizando la plataforma Google Forms (Google Inc., Mountain View, California, Estados Unidos). El cuestionario comprenderá 50 ítems organizados en las siguientes dimensiones: Datos filiatorios, Datos clínicos, Datos derivados del laboratorio, Estudios de Imágenes y Estrategias terapéuticas:

1. Datos filiatorios

Serán recabados a través de la anamnesis, del examen físico y del registro en la historia clínica. Se documentará la etnia, edad y género, el código postal, teléfono y correo electrónico para el contacto posterior.

2. Datos clínicos

Se determinarán peso, altura, presión arterial sistólica y diastólica durante la consulta clínica. Se consignarán antecedentes de tabaquismo, hipercolesterolemia familiar, enfermedad vascular precoz, hipertensión arterial, diabetes mellitus, menopausia, hipotiroidismo, enfermedades inflamatorias crónicas, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica, accidente cerebrovascular.

3. Datos derivados del laboratorio

Se registran valores y unidades de variables lipídicas (Lp(a), ApoB, colesterol total, colesterol LDL, colesterol asociado a Lipoproteínas de alta densidad y triglicéridos) y no lipídicas (creatinina, hormona estimulante de la tiroides, hemoglobina glicosilada)

4. Datos derivados de imágenes médicas

Se documentará la pesquisa o no de ateromatosis subclínica y el método utilizado para la misma, la presencia o no de estenosis aórtica y el grado de severidad de la misma.

5. Estrategias terapéuticas

Se recopilarán datos referidos a la presencia o ausencia de tratamiento antiagregante/anticoagulante, hipolipemiente (tipo y dosis de estatina, niacina, ezetimiba, ácido bempedoico, inhibidores PCSK9, inclisiran e icosapento de etilo).

La definición de las variables se encuentra en el [Apéndice B, del material suplementario](#).

Análisis estadístico

Se describirán la frecuencia y distribución de las variables a nivel global y regional. Se evaluarán los valores de Lp(a) (absolutos y categóricos) por sexo, región, edad por categorías. Los datos categóricos se presentarán en forma de porcentajes y los continuos utilizando la media para la tendencia central y el desvío estándar para dispersión en caso de distribución normal. En caso de datos continuos de distribución distinta de la normal se utilizaron como medidas de

resumen la mediana para la tendencia central y los percentiles para la dispersión. Las variables categóricas se analizarán por el método de χ^2 con corrección de Fisher cuando sea necesario. Las variables numéricas con distribución normal se analizarán con la prueba t de Student, y las numéricas con distribución asimétrica con la prueba de Wilcoxon. Se construirán modelos de regresión logística para examinar la asociación entre Lp(a) y las principales variables de exposición ajustando por potenciales confundidores. Así como modelos de correlación lineal (Spearman o Pearson) para evaluar la correlación de Lp(a) con variables de laboratorio o score de Calcio. Para todos los análisis estadísticos se considerará significativo un valor de $p < 0,05$ a dos colas. El análisis estadístico se realizará utilizando el *software* estadístico Stata versión 18.0. (StataCorp. 2023. Stata Statistical Software: Release 18. College Station, TX: StataCorp LLC.)

Consideraciones éticas

Se solicitará a los participantes del registro, incluidos de forma prospectiva, la firma del consentimiento informado por escrito. A los pacientes cuyos datos se obtengan retrospectivamente también se les pedirá su firma para autorizar el contacto telefónico. Durante este proceso, se les explicará detalladamente el propósito del estudio, informándoles que la participación es completamente voluntaria y que no afectará su atención médica si deciden no participar. Se garantizará el derecho a retirarse del registro en cualquier momento, sin repercusión en su atención médica. Todos los datos recopilados serán tratados con absoluta confidencialidad, conforme a las normativas de protección de datos vigentes.

El consentimiento ha sido aprobado por el Comité de Ética en Investigación Clínica (CEIC) de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Cuyo. Los centros con CEIC recibirán la información para evaluación, y aquellos sin CEIC podrán subrogar al mismo. Este estudio se llevará a cabo siguiendo estrictamente las pautas establecidas para proteger a los participantes, conforme a las regulaciones internacionales y nacionales, incluyendo la Resolución 1480/2011 del Ministerio de Salud de la Nación, la Ley 3301/09 de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, la Declaración de Helsinki y sus modificaciones, así como las Normas de Buenas Prácticas Clínicas ICH E6, como así también la Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326 (Ley de Habeas Data).

Discusión

El GAELP(a) es un proyecto de investigación orientado a describir la prevalencia de niveles elevados de Lp(a) y las características clínicas asociadas en la población argentina, así como a analizar el enfoque terapéutico actual en el país. Para lograr este objetivo, se ha establecido una red de investigadores que reclutarán pacientes de diversas regiones geográficas de Argentina para su inclusión en el registro.

Actualmente, los datos disponibles provienen únicamente de dos cohortes: una de pacientes del partido de General Madariaga en la Provincia de Buenos Aires y otra

de pacientes de moderado riesgo cardiovascular con niveles de c-LDL superiores a 130 mg/dL en las localidades de Marcos Paz y Bariloche. Sin embargo, ambas cohortes son de tamaño reducido y posiblemente no representan adecuadamente la diversidad de regiones de Argentina. Por lo tanto, se espera que la contribución del grupo GAELP(a) proporcione una comprensión más completa de la distribución nacional de esta variable, la cual se asocia con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares^{10,8}.

Además, actualmente se están llevando a cabo estudios que evalúan diferentes opciones farmacológicas con potencial para reducir los niveles plasmáticos de Lp(a) y, por consiguiente, reducir el riesgo de eventos cardiovasculares. La identificación y caracterización de una población con alto riesgo cardiovascular permitirá el diseño de estrategias poblacionales efectivas para abordar esta problemática de salud pública.

Conclusión

La obtención de datos locales sobre la prevalencia y las características clínicas, bioquímicas y condiciones asociadas en pacientes con dosaje de Lp(a) es fundamental para diseñar estrategias que aumenten la conciencia sobre la importancia de conocer esta lipoproteína. Estos datos permitirán establecer un registro detallado y comparar las diferentes estrategias de cribado, metodologías de laboratorio, seguimiento con métodos de imágenes y actitudes terapéuticas frente a la elevación de Lp(a) en diversas regiones del país. Este enfoque integral proporcionará una comprensión más completa de la carga de enfermedad relacionada con los niveles elevados de Lp(a), identificará áreas de mejora en la detección, diagnóstico y manejo de esta condición, y promoverá mejores prácticas en todo el país, mejorando así los resultados de salud relacionados con la Lp(a) en nuestra población.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Apéndice. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2024.07.005>.

Referencias

1. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022;43:3925–46.
2. Arsenault BJ, Boekholdt SM, Dubé MP, Rhaume E, Wareham NJ, Khaw KT, et al. Lipoprotein(a) levels, genotype, and incident aortic valve stenosis: a prospective Mendelian randomization study and replication in a case-control cohort. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014;7:304–10, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.113.000400>.
3. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31:2844–53.
4. Kostner KM, Kostner GM. Lipoprotein (a): a historical appraisal. *J Lipid Res*. 2017;58:1–14.
5. Berman AN, Biery DW, Ginder C, Hulme OL, Marcusa D, Leiva O, et al. Study of lipoprotein(a) and its impact on atherosclerotic cardiovascular disease: Design and rationale of the Mass General Brigham Lp(a) Registry. *Clin Cardiol*. 2020;43:1209–15, <http://dx.doi.org/10.1002/clc.23456>.
6. Carugo S, Sirtori CR, Gelpi G, Corsini A, Tokgozoglu L, Ruscica M. Updates in Small Interfering RNA for the Treatment of Dyslipidemias. *Curr Atheroscler Rep*. 2023;25:805–17, <http://dx.doi.org/10.1007/s11883-023-01156-5>.
7. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA*. 2009;301:2331–9.
8. Gulayin PE, Lozada A, Schreier L, Gutierrez L, López G, Poggio R, et al. Elevated Lipoprotein(a) prevalence and association with family history of premature cardiovascular disease in general population with moderate cardiovascular risk and increased LDL cholesterol. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2022;42:101100.
9. Corral P, Arrupe M, Lavalle Cobo A, Gimenez S, Renna NF. Exploring the interplay between diabetes and Lp(a): Implications for cardiovascular risk. *Curr Diabetes Rep*. 2024;24:167–72, <http://dx.doi.org/10.1007/s11892-024-01543-5>.
10. Lopez GI, Schreier LE. Armonización del estudio de lípidos en el laboratorio clínico. *Acta bioquím. clín. latinoam*. 2019;53:459–68. www.clinicaltrials.gov/study/NCT06297239