



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



DOCUMENTO DE CONSENSO

Consenso sobre lipoproteína (a) de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Revisión bibliográfica y recomendaciones para la práctica clínica



Javier Delgado-Lista^{a,*}, Jose M. Mostaza^b, Teresa Arrobas-Velilla^c, Francisco Blanco-Vaca^d, Luis Masana^e, Juan Pedro-Botet^f, Pablo Perez-Martinez^a, Fernando Civeira^g, Jose I. Cuende-Melero^h, Jose J. Gomez-Barradoⁱ, Carlos Lahoz^j, Xavier Pintó^k, Manuel Suarez-Tembra^l, Jose Lopez-Miranda^{a,*} y Carlos Guisjarro^m

^a Unidad de Lípidos y Aterosclerosis, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Reina Sofía; Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas, Universidad de Córdoba; IMIBIC, Córdoba; CIBER Fisiopatología Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^b Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^c Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQCML), Laboratorio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^d Departamento de Bioquímica Clínica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB Sant Pau), Barcelona; Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Barcelona; CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Madrid, España

^e Unidad de Medicina Vascular y Metabolismo, Hospital Universitari Sant Joan, Universitat Rovira i Virgili, IISPV, CIBERDEM, Reus, Tarragona, España

^f Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar, Barcelona; Departamento de Medicina, Universidad Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^g Unidad Clínica y de Investigación en Lípidos y Arteriosclerosis, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Miguel Servet, IIS Aragón, Universidad de Zaragoza, Zaragoza; CIBER Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^h Consulta de Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial Universitario de Palencia, Palencia; Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Valladolid, España

ⁱ Unidad de Cuidados Cardiológicos Agudos y Riesgo Cardiovascular, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

^j Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis, Servicio de Medicina Interna, Hospital La Paz-Carlos III, Madrid, España

^k Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Bellvitge-Idibell-Universidad de Barcelona-CiberObn, España

^l Unidad de Lípidos y RCV, Servicio de Medicina Interna, Hospital San Rafael, A Coruña, España

^m Unidad de Medicina Interna, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Madrid, España

Recibido el 11 de marzo de 2024; aceptado el 13 de marzo de 2024

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: md1delij@uco.es (J. Delgado-Lista), jlopezmir@uco.es (J. Lopez-Miranda).

<https://doi.org/10.1016/j.arteri.2024.03.002>

0214-9168/© 2024 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

PALABRAS CLAVE

Lipoproteína (a);
Lp(a);
Guía de práctica
clínica;
*Clinical practice
guideline*

Resumen: La irrupción de la lipoproteína (a) (Lp(a)) en la valoración de los factores de riesgo cardiovascular es quizás, junto con el descubrimiento y uso de los fármacos inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9), la mayor novedad en el campo desde hace décadas. La concentración de Lp(a) (especialmente los niveles muy elevados) tiene una innegable asociación con determinadas complicaciones cardiovasculares, como los derivados de enfermedad vascular aterosclerótica (EVA) y la estenosis aórtica. Sin embargo, existen varias limitaciones actuales tanto para establecer asociaciones epidemiológicas como para realizar un tratamiento farmacológico específico. En primer lugar, la medición de la Lp(a) depende en gran medida del test utilizado, principalmente por las características de la molécula. En segundo lugar, la concentración de Lp(a) está determinada en más del 80% por la genética, por lo que, al contrario de otros factores de riesgo cardiovascular no puede ser modificada con cambios del estilo de vida. Finalmente, aunque existen múltiples ensayos clínicos prometedores con fármacos específicos para reducir la Lp(a), actualmente solo los iPCSK9 (limitados para su uso por su coste y eficacia limitada) reducen de forma significativa la Lp(a).

Sin embargo, y en línea con otras sociedades científicas, la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) considera oportuno con el objetivo de aumentar el conocimiento sobre la contribución de la Lp(a) al riesgo cardiovascular, la elaboración de un documento donde se recoja el estado actual del tema, las recomendaciones de control del riesgo cardiovascular global en las personas con Lp(a) elevada y sus implicaciones terapéuticas.

© 2024 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text y data mining, AI training, y similar technologies.

KEYWORDS

Lipoprotein(a);
Lp(a);
Clinical practice
guideline

Consensus on lipoprotein(a) of the Spanish Society of Arteriosclerosis. Literature review and recommendations for clinical practice

Abstract The irruption of lipoprotein(a) (Lp(a)) in the study of cardiovascular risk factors is perhaps, together with the discovery and use of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (iPCSK9) inhibitor drugs, the greatest novelty in the field for decades. Lp(a) concentration (especially very high levels) has an undeniable association with certain cardiovascular complications, such as atherosclerotic vascular disease (AVD) and aortic stenosis. However, there are several current limitations to both establishing epidemiological associations and specific pharmacological treatment. Firstly, the measurement of Lp(a) is highly dependent on the test used, mainly because of the characteristics of the molecule. Secondly, Lp(a) concentration is more than 80% genetically determined, so that, unlike other cardiovascular risk factors, it cannot be regulated by lifestyle changes. Finally, although there are many promising clinical trials with specific drugs to reduce Lp(a), currently only iPCSK9 (limited for use because of its cost) significantly reduces Lp(a).

However, and in line with other scientific societies, the SEA considers that, with the aim of increasing knowledge about the contribution of Lp(a) to cardiovascular risk, it is relevant to produce a document containing the current status of the subject, recommendations for the control of global cardiovascular risk in people with elevated Lp(a) and recommendations on the therapeutic approach to patients with elevated Lp(a).

© 2024 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Definición, estructura y regulación

Definición

Kare Berg fue el primero en identificar la presencia aumentada en el suero de un antígeno muy influenciado por la herencia, que denominó apolipoproteína a [apo(a)]

y que localizó en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) de pacientes con infarto de miocardio¹⁻³. Diferentes estudios confirmaron que la apo(a) forma parte de una lipoproteína (Lp) que por lo demás se asemeja a las LDL. Curiosamente, la Lp(a) solo se ha identificado en erizos y en primates, incluyendo al ser humano⁴.

Estructura, síntesis y catabolismo

La estructura proteica de la Lp(a) contiene fundamentalmente apolipoproteína B100 (apoB) y apo(a), siendo precisamente esta combinación el rasgo distintivo de esta lipoproteína⁵. La clonación y la secuenciación del gen de apo(a) (*LPA*) en 1987 demostró que se trataba de una proteína hidrofílica y altamente glicosilada, con un elevado grado de homología con el gen del plasminógeno⁶. Contiene unos característicos dominios denominados kringles, que son estructuras de 80-90 aminoácidos organizados en un triple bucle. La apo(a) contiene 2 tipos de *kringle* (K), el IV y el V, así como un dominio proteasa mutado sin actividad proteolítica⁶. Mientras que en cada molécula de apo(a) existe solo una copia de KV y del dominio proteasa, existen 10 subtipos de *kringle* KIV, que se enumeran del 1 al 10 (KIV1-10). Todos ellos, menos el KIV-2, presentan una única copia por molécula. El KIV-2 puede en cambio presentar desde una copia a más de cuarenta, pero la variabilidad polimórfica puede darse también en un individuo al heredar lpa de ambos progenitores.

El número de *kringles* KIV-2 condiciona la longitud y el peso molecular total de la apo(a), que varía entre 300 y 800 KDa. No solo la longitud y el peso molecular de apo(a) depende del número de copias del KIV-2, sino que este es un importante determinante inverso de la concentración de Lp(a) en suero⁷. Así, a mayor número de copias de KIV-2 en apo(a), menor concentración sérica de Lp(a) en unidades molares.

Todavía no se conocen completamente los mecanismos de síntesis y catabolismo de la Lp(a). Se considera que la Lp(a) es básicamente de síntesis hepática. La interacción entre dominios ricos en lisinas entre apoB-100 y apo(a) precede a la formación de un único puente disulfuro entre ambas apolipoproteínas, que podría producirse a nivel extracelular⁸. El catabolismo de Lp(a) también parece fundamentalmente hepático, aunque tampoco se han identificado los receptores implicados. No parece que el receptor de LDL tenga un papel primordial en la retirada de la circulación de Lp(a)⁴. Algunos estudios han detectado pequeñas cantidades de apo(a) no unida a apoB en orina, aunque el papel del riñón en el catabolismo de Lp(a) tampoco está bien definido⁹.

Determinantes genéticos y ambientales de la concentración de Lp(a)

Genéticos: número de repeticiones de KIV y SNP

La concentración de Lp(a) está determinada en torno a un 80% por la herencia codominante en el gen *LPA*^{4,10}. Se ha calculado que entre un 19 y un 70% de la variabilidad de la concentración de Lp(a) depende del número de repeticiones de KIV-2. Así las isoformas cortas de apo(a) (de 10 a 22 copias de KIV-2) se asocian a 4-5 veces mayor concentración de Lp(a) que las isoformas largas (> 22 copias de KIV-2)^{4,11}. Ello es debido, probablemente, a una disminución de la eficacia de la síntesis de apo(a) en las isoformas largas más que a diferencias de catabolismo. Sin embargo, pueden existir diferencias de más de 200 veces en la concentración sérica de Lp(a) entre individuos no relacionados, con isoformas de similar longitud, así como diferencias de más de 2 veces en familiares con las mismas isoformas de apo(a)¹¹. Por tanto,

otras variantes genéticas, aparte del número de copias de KIV-2, también determinan la concentración de Lp(a)¹². Así, se han descrito numerosos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) que aumentan o disminuyen la concentración de Lp(a), como los SNP rs10455872 y rs3798220¹². Como curiosidad, algunos de los SNP localizados en el gen *LPA* se heredan en desequilibrio de ligamiento con el número de copias de KIV-2.

Cabe también considerar que hasta un 70% de KIV-2 está codificado para zonas hipervariables poco accesibles a las tecnologías habituales de secuenciación¹³, por lo que este es un tema que requerirá de mayor estudio. Variantes genéticas en los loci *APOE*, *CETP* y *APOH* también pueden, en menor medida, modular la concentración sérica de Lp(a). Por ejemplo, el alelo *APOE2* se asocia a niveles más bajos de Lp(a)^{4,11}.

La etnia también es un determinante de la concentración sérica de Lp(a), siendo esta mayor, en orden creciente, en personas de etnia china, caucásica, sudasiática y negra. Estas diferencias parecen depender fundamentalmente, del número de repeticiones de KIV-2^{4,11}. La concentración de Lp(a) es bastante estable a lo largo de la vida adulta y ligeramente más alta (5-10%) en mujeres que en varones^{4,11}.

Ambientales: fisiológicas (ayuno, dieta, ejercicio) y patológicas (alteración hepática, renal, inflamación y cambios hormonales)

Aunque no tan bien caracterizados como los genéticos, y en general de menor importancia, los factores ambientales también pueden modificar la concentración sérica de Lp(a), especialmente en algunas circunstancias fisiológicas y patológicas. Además, existen todavía factores asociados a la concentración de Lp(a) cuyo origen y significado clínico no están plenamente identificados. Como ejemplo, se ha identificado una relación inversa entre la concentración de Lp(a) y triglicéridos, especialmente cuando los triglicéridos son superiores a 400 mg/dl¹⁴.

La concentración de Lp(a) no cambia sustancialmente con el ciclo ayuno-situación posprandial, ni con el ejercicio físico¹¹. La dieta tampoco parece influir de forma notable la concentración de Lp(a), habiéndose descrito descensos de 10-15% en aquellas dietas pobres en hidratos de carbono y ricas en grasas. El embarazo duplica las concentraciones de Lp(a), mientras que hay un ligero aumento de Lp(a) en la menopausia¹¹.

Como órgano de síntesis de Lp(a), las alteraciones hepáticas graves pueden alterar la concentración de esta¹¹. Las alteraciones renales graves tienden a aumentar la Lp(a) a través del aumento de la síntesis hepática asociada a proteinuria o a un descenso del catabolismo renal¹⁵. Las enfermedades inflamatorias crónicas aumentan la concentración de Lp(a), mientras que, en situaciones clínicas graves, en las que hay riesgo vital y reacción de fase aguda, hay un descenso de la concentración de Lp(a)^{16,17}.

Algunas hormonas que condicionan la concentración de lipoproteínas afectan también a la concentración de Lp(a)¹¹. Así, las alteraciones tiroideas influyen en la concentración de Lp(a) de la misma forma que al colesterol de LDL. Es decir, el hipertiroidismo disminuye su concentración, mientras que el hipotiroidismo la aumenta. La hormona del crecimiento y el tratamiento hormonal sustitutivo en la menopausia

aumenta y disminuye, respectivamente, la concentración de Lp(a)¹¹.

Para finalizar este apartado es importante recordar que, como hemos comentado anteriormente, los cambios por hormonas y reacción de fase aguda son relativamente modestos en comparación con los niveles definidos genéticamente.

Factores patogénicos (arteriosclerosis)

Aunque la concentración sérica de Lp(a) es menor que la de LDL, hay indicios de que la patogenidad de la primera podría ser mayor¹⁸. Esto podría explicarse en primer lugar por la tendencia al acúmulo de Lp(a) en la pared arterial, favorecido por la unión del dominio rico en lisinas de KIV-10 de apo(a) a las proteínas de la matriz extracelular¹⁹ y, en segundo lugar, por la capacidad de la Lp(a) tanto para iniciar la inflamación vascular, como para facilitar la progresión de la lesión arteriosclerosa²⁰. Los fosfolípidos oxidados, que son mayoritariamente transportados en el suero por Lp(a), han sido propuestos como mediadores importantes en los mecanismos proinflamatorios y procalcificantes que induce la Lp(a) ya sea en la lesión arteriosclerosa de la pared vascular o a nivel de las válvulas cardíacas²¹.

La Lp(a) podría presentar también capacidad protrombótica por aumento de la coagulación o por inhibición de la fibrinólisis (p. ej., por competencia con el plasminógeno). Sin embargo, cambios drásticos de la concentración de Lp(a) inducidos por tratamientos no alteran la actividad fibrinolítica *ex vivo*²². En este sentido, no hay evidencia epidemiológica de asociación entre los niveles de Lp(a) elevados y mayor riesgo de trombosis venosa, un contexto diferente de las lesiones arteriosclerosas²³.

Metodología de laboratorio para la determinación de Lp(a) en España

Uno de los mayores retos para los próximos años en la presentación de la Lp(a) como un agente predictor de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) y potencial diana terapéutica, es establecer una metodología estandarizada para su determinación en la práctica clínica. Esto permitiría realizar comparaciones entre distintas poblaciones, y establecer niveles de referencia y recomendaciones consistentes. Como veremos más adelante, esto aún no ha ocurrido, y existen varios métodos de determinación, e incluso diferentes unidades de medida no intercambiables (mg/dl, nmol/l) que dificultan en cierta medida la interpretación de los resultados de laboratorio y la posibilidad de realizar intervenciones terapéuticas. Su determinación en sí no requiere condiciones especiales, pudiendo realizarse en ayunas o no, aunque se recomienda no realizar su determinación durante procesos agudos a excepción del síndrome coronario agudo²⁴.

Técnica

Existen mayoritariamente en España 2 tipos de métodos de medición: los basados en la detección de KIV-2 y los basados en la medición de las moléculas ApoA y ApoB (explicados con mayor profundidad en la [tabla 1](#)).

Los métodos inmunoturbidimétricos e inmunonefelométricos son los más utilizados en nuestro medio. La principal característica de los que están al alcance de la mayoría de los centros es que emplean inmunoglobulinas que se unen a la sección KIV-2 de la apo(a). Como ya ha sido comentado, KIV-2 es una secuencia que puede estar representada en mayor o menor número de repeticiones dentro de la partícula de apo(a) (véase el apartado «Definición, estructura y regulación»), lo que puede limitar parcialmente la precisión de la prueba. Estos métodos están evolucionando para poder reaccionar con anticuerpos contra una estructura con representación única en la molécula de Lp(a), como el KV o el dominio de proteasa²⁵.

Menos disponible, existe el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), que es teóricamente es más preciso. Tras el atrapamiento de Lp(a) con un anticuerpo frente a la apo(a), la cuantificación se realiza mediante un anticuerpo frente a apo B, dado que existe una única molécula de cada una de ellas en la partícula de Lp(a). De este modo se anula la imprecisión debida a la medición de secuencias variables (que determinan las diferentes isoformas) dentro de la molécula de apo(a)²⁶ ([tabla 1](#)). Algunos autores señalan la posible sobreestimación de Lp(a) en ensayos de este tipo, basados en la captura de apo(a)/detección de apoB, debido a la unión marginal que pueden tener las partículas de Lp(a) asociadas de forma no covalente a lipoproteínas ricas en triglicéridos²⁷.

En relación con los métodos existentes, y con referencia a los basados en la detección de KIV-2, cabe recordar que la concentración de Lp(a) está fuertemente determinada genéticamente, con una influencia mínima de la dieta o de la modificación del estilo de vida. Parte de la influencia genética sobre la Lp(a) de la descendencia es el número de repeticiones de KIV-2 (véase la sección sobre genética de la Lp(a)). Las partículas con un mayor número de repeticiones KIV-2 son más grandes y pesadas (se ha referido que podría encontrarse una diferencia estimada de masa del 19% entre una partícula de Lp(a) con 6 repeticiones KIV-2 en apo(a) comparada con la Lp(a) con 35 repeticiones KIV-2, por lo que la medición de la concentración de Lp(a) puede estar artefactada cuando se utilizan ensayos que no son independientes de la isoforma²⁸. Estos errores de medición afectan en mayor medida a las cuantificaciones con resultados extremos, infraestimando las concentraciones de muestras procedentes de personas con isoformas de Lp(a) pequeñas (asociadas a niveles más elevados de Lp(a)) y viceversa²⁹. Esto es especialmente importante porque de este modo se estaría infraestimando el riesgo de pacientes con isoformas de la Lp(a) pequeñas y viceversa¹¹.

Unidades y conversión de medidas

La mayoría de los consensos, enfoques terapéuticos y guías de práctica clínica actuales expresan las mediciones de Lp(a) en unidades de masa (mg/dl). Esto se debe principalmente a razones didácticas e históricas, ya que los profesionales clínicos están más acostumbrados a su uso. Para ello, a menudo se utilizan sistemas de conversión a partir de las unidades originales expresadas por las diferentes pruebas analíticas mencionadas anteriormente. Sin embargo, en este caso, este enfoque no es realmente correcto desde el punto de

Tabla 1 Ensayos disponibles en España para la determinación de Lp(a)

Método	Técnica	Características	Ventajas	Inconvenientes	Unidades	Exactitud (1 a 3)	Disponibilidad	Bibliografía
Métodos inmunturbidimétricos e inmunonefelométricos	Suspensión de partículas de látex de poliestireno de tamaño uniforme, recubiertas de IgG anti-lipoproteína (a). El precipitado se determina por turbidimetría o nefelometría a 800/660 nm.	Los anticuerpos que se utilizan son policlonales dirigidos contra la apo (a), los cuales se unen a la sección KIV-2 de la apo(a).	Mayor disponibilidad en laboratorios clínicos. Automatización.	Depende del número de repeticiones KIV-2 (muy variable) y del grado de glicosilación. Poco sensibles en muestras con concentraciones muy bajas (sobrestiman la concentración) y muy altas (viceversa). Poco disponible. Posible sesgo menor por sobrecuantificación. Técnica manual.	En función del calibrador suministrado por la casa comercial.	1	Si, automatizado en cadenas analíticas, amplia disponibilidad en laboratorios.	25,29
Inmunoadsorción ligada a enzima (ELISA)	Inmunoanálisis enzimático tipo sándwich.	Uso de un anticuerpo monoclonal murino anti-apo(a) para la captura y una anti-apolipoproteína B policlonal (apo B) para la detección.	Mayor exactitud.			3	Limitado, técnica no automatizada en la mayoría de laboratorios.	26,27
Espectroscopia de masas	Técnica analítica que utiliza la relación masa a carga (m/z) para identificar compuestos en una muestra.	El método identifica un compuesto mediante la determinación de su peso molecular y analizando su abundancia isotópica.	Mayor exactitud, sensibilidad y el análisis de varias muestras.	Técnica no disponible actualmente en análisis rutinarios.	nmol/l	3	Solo investigación.	

Lp(a): lipoproteína(a).

vista metrológico. La razón es que estas pruebas analíticas solo determinan la concentración de la fracción proteica de la apo(a), y no la masa de los demás componentes de la partícula de Lp(a), como el colesterol, los ésteres de colesterol, los fosfolípidos, los triglicéridos y los hidratos de carbono. Además, al convertir nmol/l a mg/dl, se comete un segundo error metrológico, ya que las isoformas de apo(a) tienen un peso molecular variable, lo que no permite una conversión unívoca entre masa y unidades molares.

A efectos prácticos, en el resto del documento se seguirán utilizando las unidades habitualmente empleadas en la literatura (mg/dl), aunque el lector de este documento debe ser consciente de que este enfoque produce cierto margen de error, especialmente en los valores extremos de Lp(a). Es probable que esto mejore con la introducción de test más precisos, sensibles a las isoformas y basados en unidades molares de apo(a) que reflejen la cantidad de partículas de Lp(a) presentes en el suero/plasma de un individuo, independientemente de la cantidad de repeticiones de KIV-2, el grado de N - y O-glicosilación de apo(a) o la composición lipídica de Lp(a). Esto permitirá establecer límites de normalidad y puntos de corte más precisos para establecer las distintas acciones terapéuticas que se expresen en las unidades correctas (nmol/l)²⁹⁻³³.

Varias iniciativas en curso, en esta dirección, tratan de resolver los problemas metrológicos en la medida más exacta de la Lp(a) mediante la fabricación de materiales calibrados en unidades molares trazables a las referencias verificadas (OMS/IFCC, Northwest Lipid Metabolism and Diabetes Research Laboratory (NLMRL), Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC)³⁴.

Para concluir, se han presentado recientemente varios trabajos que avanzan en la protocolización de la determinación de Lp(a) por espectrometría de masas con los más avanzados estándares de calidad^{35,36}.

Hasta que estos test sean una realidad, la Sociedad Europea de Arteriosclerosis (EAS) recomienda que se incluyan los valores de referencia específicos del test realizado en los informes de laboratorio. Aunque como se ha indicado anteriormente, no se recomienda realizar conversión entre unidades, reconocemos que en determinadas ocasiones los clínicos necesitan tener una orientación del resultado de la prueba de su paciente con respecto a las guías de práctica clínica y consensos. En este sentido, los factores de conversión de mg/dl a nmol/l suelen oscilar entre 1:2,0 y 1:2,5^{11,37}, aunque, como se ha comentado, esta conversión es poco exacta y solo debe realizarse para una aproximación burda al resultado de la prueba y probablemente solo para determinar si un paciente está en una zona muy alta o muy baja³⁸. El lector del presente documento debe tener en cuenta lo anterior, por lo que en distintas partes de este documento pueden aparecer distintos factores de conversión. Esto viene derivado de que se han intentado respetar las conversiones realizadas en los artículos originales.

En resumen, y dada la heterogeneidad de la determinación de Lp(a) en el momento actual, deberían remarcarse algunos conceptos clave, como que las concentraciones séricas de Lp(a) deben medirse idealmente utilizando un método donde el efecto del tamaño de la isoforma se haya minimizado utilizando anticuerpos apropiados con

calibradores certificados para la trazabilidad de valores de Lp(a) al material de referencia de la OMS/IFCC, y que si el laboratorio de trabajo del facultativo no posee este tipo de métodos, se debe conocer que la exactitud de la prueba es inferior. También, que los resultados deben expresarse idealmente en nmol/L de partículas de Lp(a), y que si se utilizan otras unidades siempre deben aparecer los límites de referencia del test utilizado. Finalmente, hay que recalcar que la conversión de unidades de masa a unidades molares o viceversa, introduce inexactitud, y que siempre que se utilice debe de conocerse que los resultados obtenidos solo son orientativos.

Lipoproteína(a) y su relación con la enfermedad vascular, la estenosis aórtica, y otras enfermedades

Desde el descubrimiento de la Lp(a) se han publicado numerosos estudios epidemiológicos que la relacionan con el riesgo de enfermedad vascular aterosclerótica (EVA)¹. Los primeros estudios prospectivos, en la década de los noventa del siglo pasado, no encontraron una correlación consistente con la EVA o el infarto agudo de miocardio (IAM), probablemente debido al uso de métodos de medición poco precisos³⁹. Esto llevó a una pérdida de interés científico por la Lp(a) en los años posteriores, con una importante disminución de las publicaciones sobre la misma en ese periodo. Sin embargo, los estudios epidemiológicos y genéticos más recientes sugieren una asociación causal entre los niveles elevados de Lp(a), la EVA, la estenosis aórtica (EA), así como otras patologías. La mayoría de la población tiene concentraciones de Lp(a) bajas o muy bajas, pero se estima que entre el 20-25% presenta niveles mayores de 50 mg/dl, un valor que la Sociedad Europea de Aterosclerosis considera que confiere un mayor riesgo de morbimortalidad ECV¹¹.

Estudios epidemiológicos que relacionan la Lp(a) con la enfermedad coronaria

En la primera década del presente siglo se publicaron grandes estudios prospectivos de población general. El *Copenhagen City Heart Study* siguió a 9.339 individuos daneses durante 10 años, y observó que concentraciones crecientes de Lp(a) se asociaban de forma independiente con el riesgo de enfermedad arterial coronaria (EAC), aumentando en un 9% el riesgo de IAM por cada incremento de 10 mg/dl en la concentración de Lp(a)⁴⁰; así, en comparación con una concentración de Lp(a) < 5 mg/dl, un nivel de Lp(a) ≥ 120 mg/dl confería un riesgo relativo de infarto casi 4 veces mayor. En este mismo estudio se demostró que una concentración elevada de Lp(a) se asociaba a una mayor mortalidad CV y por cualquier causa, independientemente de la concentración de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL)⁴¹. En 2009 un metaanálisis de 36 cohortes prospectivas con 126.634 participantes sin EVA previa, elaborado por el *Emerging Risk Factors Collaboration*, confirmó una asociación continua e independiente, aunque moderada, de la concentración de Lp(a) con el riesgo de IAM no fatal y con la muerte CV⁴². Aunque este metaanálisis incluyó

principalmente estudios realizados en población caucásica, también hubo representación de otros grupos raciales, no encontrándose diferencias en las estimaciones de riesgo de los diferentes grupos étnicos. En el posterior estudio, *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC), realizado en población blanca y negra, los niveles de Lp(a) se asociaron positivamente con la EVA con la misma fuerza en ambos grupos raciales, aunque la mediana de concentraciones de Lp(a) fue 2-3 veces más alta en personas de raza negra con relación a las personas de raza blanca⁴³. El análisis de 460.506 individuos de mediana edad de la base de datos del *UK Biobank* en seguimiento durante una mediana de 11,2 años, mostró una asociación lineal entre la concentración de Lp(a) y el riesgo de EVA (*hazard ratio* [HR]: 1,11; IC del 95%: 1,10-1,12) por cada 50 nmol/l de aumento⁴⁴.

También en individuos con hipercolesterolemia familiar (HF) se ha observado un mayor aumento de riesgo de EAC en aquellos que presentan concentraciones de Lp(a) superiores a 50 mg/dl cuando se los comparaba con individuos con HF y niveles de Lp(a) menores de esta cifra⁴⁵.

Los niveles de Lp(a) elevados se han relacionado también con la recurrencia de episodios CVs en individuos con EAC establecida, si bien los datos en estas poblaciones han sido inconsistentes⁴⁶. En sujetos daneses en prevención secundaria, la concentración creciente de Lp(a) se asoció con un mayor riesgo de recurrencias, estimándose que sería necesario reducir en 50 mg/dl (105 nmol/l) su concentración durante 5 años, para obtener una reducción de la tasa de eventos CVs del 20%⁴⁷. En un metaanálisis de 18.979 individuos, los niveles de Lp(a) > percentil 80 fueron predictores de episodios CVs recurrentes en pacientes con EAC tratados con estatinas y se asociaron con un 40% más de eventos CVs mayores (MACE); pero solo cuando el c-LDL inicial era ≥ 130 mg/dl⁴⁸.

En definitiva, los estudios epidemiológicos demuestran que una concentración aumentada de Lp(a) se asocia con un mayor riesgo de EVA, fundamentalmente EAC, siendo mayor la magnitud en poblaciones en prevención primaria. La asociación entre variantes genéticas asociadas a Lp(a) elevada y eventos CVs desaparece cuando se ajustan por los niveles de Lp(a), sugiriendo un valor patogénico directo de Lp(a) en el desarrollo de la EAC⁴⁹.

Estudios epidemiológicos que relacionan a la Lp(a) con la estenosis aórtica (EA)

La EA calcificada es la forma más común de enfermedad cardíaca valvular adquirida que requiere intervención. Se estima que la prevalencia de EA es del 2 al 4% en individuos mayores de 65 años y se prevé que el número de personas con indicación de reemplazo de válvula aórtica se duplique en 2050⁵⁰. En los últimos años, el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que llevan al desarrollo de esta enfermedad ha evolucionado desde una calcificación degenerativa, a un proceso activo derivado de la interacción de factores genéticos y la inflamación crónica, favorecida por factores de riesgo como el tabaquismo, la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia. Aunque existe una superposición de factores de riesgo entre la EA calcificada y la EAC, $\approx 50\%$ de los pacientes con EA calcificada no tienen EAC

concomitante. Además, las estatinas, que tienen un efecto beneficioso significativo sobre la EVA, hasta el momento no han demostrado detener la progresión de la EA^{51,52}, lo que sugiere la existencia de otros factores fisiopatológicos en la EA calcificada.

Un trabajo publicado en 2013 fue el primero que estableció que los niveles de Lp(a) derivados de variaciones genéticas en el *locus LPA* se asociaban a la calcificación de la válvula aórtica y a la EA clínica⁵³. Un estudio posterior en 77.680 participantes, que combinaba datos del *Copenhagen City Heart Study* y el *Copenhagen General Population Study*, mostró que los niveles elevados de Lp(a) estaban asociados con un mayor riesgo de EA, y que niveles de Lp(a) > 90 mg/dl multiplicaban por 3 el riesgo de padecerla⁵⁴. Dichos hallazgos han sido corroborados en posteriores estudios epidemiológicos. Más recientemente, una revisión sistemática de 21 estudios, incluyendo estudios de casos y controles, observacionales prospectivos y retrospectivos, y genéticos, ha demostrado una asociación significativa entre Lp(a) elevada y EA calcificada; además, la Lp(a) elevada predice una progresión hemodinámica acelerada de la EA y un mayor riesgo de reemplazo valvular aórtico, especialmente en pacientes jóvenes⁵⁵. El aumento de la Lp(a) se asocia con la calcificación de la válvula aórtica sobre todo en individuos jóvenes (45-54 años), en los que el riesgo se triplica cuando los niveles de Lp(a) están por encima del percentil 80 frente a niveles inferiores (15,8% frente a 4,3%)⁵⁶. En un subestudio del ensayo FOURIER, que incluyó a 27.564 pacientes con EVA que tomaban estatinas, los niveles elevados de Lp(a), pero no los niveles de c-LDL, se asociaron con un mayor riesgo de eventos posteriores de EA, ya sea progresión o necesidad de cirugía aórtica con reemplazo valvular⁵⁷.

Por tanto, la elevación de la concentración de Lp(a) se asocia con el desarrollo de EA, sobre todo en personas jóvenes, con una mayor velocidad de progresión y con un mayor riesgo de sustitución valvular.

Estudios epidemiológicos que relacionan a la Lp(a) con la insuficiencia cardíaca (IC) y la fibrilación auricular

El análisis combinado del *Copenhagen General Population Study* y el *Copenhagen City Heart Study*, demostró que niveles de Lp(a) por encima del percentil 75 y ciertos genotipos de riesgo del gen *LPA* (como rs3798220 y rs10455872) aumentaban el riesgo de IAM y EA, y que los niveles superiores al percentil 90 se asociaban con un mayor riesgo de IC, la cual parecía estar parcialmente mediada por el mayor riesgo de IAM y EA⁵⁸.

La asociación entre la EVA y fibrilación auricular es bien conocida. Sin embargo, se desconoce si la Lp(a) es un factor causal independiente de fibrilación auricular. En un estudio procedente de la cohorte del *UK Biobank*, y que reclutó a más de 500.000 personas de entre 37 y 73 años en todo el Reino Unido entre 2006 y 2010, los autores concluyeron que se podía establecer una potencial implicación de la Lp(a) en el riesgo de desarrollar fibrilación auricular, que era parcialmente independiente del efecto ateroesclerótico⁵⁹.

Estudios epidemiológicos que relacionan a la Lp(a) con la arteriosclerosis en otros territorios

La relación entre la Lp(a), el ictus y la enfermedad arterial periférica (EAP) es plausible desde el punto de vista fisiopatológico, ya que la aterotrombosis constituye la principal base etiopatogénica de ambas patologías, de forma similar a lo que ocurre en la enfermedad coronaria. Así, el efecto aterogénico de la Lp(a) se ejercería en los distintos territorios arteriales, ya a través de la LDL que forma parte de la molécula de Lp(a), el efecto proinflamatorio de los fosfolípidos oxidados que contiene, o la acción antifibrinolítica y trombogénica de la apo(a)⁴.

La relación entre el ictus y los factores de riesgo de ECV es más compleja que en el caso de la EAC o la EAP. Ello obedece a que el ictus puede tener distintas etiologías, incluyendo, además de la aterotrombosis, la hemorragia, el embolismo o la hialinosis arteriolar. A pesar de ello, existe una amplia base de datos derivada de los estudios epidemiológicos que demuestra que un aumento de la concentración de Lp(a) se asocia a un mayor riesgo de ictus isquémico. Estudios a gran escala demuestran que existe una relación entre la concentración de Lp(a) y el riesgo de ictus. En el *Copenhagen General Population Study* (n=49.699) y el *Copenhagen City Heart Study* (n=10.813)⁶⁰ las concentraciones séricas de Lp(a) se relacionaron gradual, directa y continuamente con el riesgo de ictus. Esta relación ha sido confirmada en grandes metaanálisis, entre ellos el *Emerging Risk Factors Collaboration*, con un seguimiento de 1,3 millones de personas/año, en el que se observó una relación continua entre la concentración de Lp(a) y el riesgo de ictus⁴². En dicho metaanálisis, un incremento de 3,5 veces en la concentración de Lp(a) (1 desviación estándar) se asoció a un riesgo de ictus isquémico de 1,10 (IC 95%: 1,02-1,18), que fue independiente de otros factores de riesgo de ECV. Así mismo, en un metaanálisis de 20 estudios (n=90.904 individuos), las concentraciones elevadas de Lp(a) se asociaron a una *odds ratio* (OR) de ictus isquémico de 1,41 (IC 95%: 1,26-1,57) en los estudios de casos y controles y de 1,29 (IC 95%: 1,06-1,58) en los estudios prospectivos⁶¹. En coherencia con estos datos, las concentraciones de Lp(a) también se relacionan con el riesgo residual de recurrencia del ictus en los pacientes que sufren un primer episodio de ictus isquémico⁶², si bien la relación podría atenuarse en los pacientes con unas concentraciones bajas de c-LDL o de marcadores de inflamación⁶³.

La relación entre Lp(a) y EAP ha sido demostrada en estudios prospectivos de amplios grupos de población, entre ellos el *Edinburgh Artery Study*⁶⁴, el *Scottish Heart Health Extended Cohort Study*⁶⁵ y el estudio *EPIC*⁶⁶. Este último fue realizado en una amplia cohorte de individuos sanos (n=18.720) y en él, un incremento de 2,7 veces en la concentración de Lp(a) se asoció a un aumento del riesgo de esta enfermedad de 1,37 (IC 95%: 1,25-1,50), independientemente de los valores de c-LDL.

En un análisis del registro español FRENA entre 1.503 pacientes ambulatorios estables con EAC, cerebrovascular o EAP, los que presentaban unas concentraciones de Lp(a) entre 30 y 50 mg/dl sufrieron una mayor tasa de amputaciones de extremidades que los que presentaban unas concentraciones inferiores a 30 mg/dl (riesgo relativo [RR]: 3,18; IC 95%: 1,36-7,44). El riesgo de amputación fue aún mayor cuando la concentración de Lp(a) subía de 50 mg/dl

(RR: 22,7; IC 95%: 9,38-54,9)⁶⁷. Así mismo, en una revisión sistemática que incluía 493.650 sujetos, se observó que una concentración elevada de Lp(a) se asociaba a un mayor riesgo de claudicación intermitente (RR: 1,20), progresión de la EAP (RR: 1,41), reestenosis (RR: 6,10), muerte y hospitalización relacionada con la EAP (RR: 1,37), amputación (RR: 22,75) y revascularización de miembros inferiores (RR: entre 1,29 y 2,90 en función de factores como el punto de corte de Lp(a) y los años de seguimiento), independiente de los factores de riesgo de ECV tradicionales⁶⁸.

Cuanto mayor es la concentración de Lp(a), mayor es el riesgo de presentar manifestaciones clínicas de arteriosclerosis en más de un territorio arterial, es decir una *arteriosclerosis generalizada*, y también mayor es la gravedad de las manifestaciones clínicas de la enfermedad⁶⁹, incluyendo una mayor mortalidad por todas las causas⁷⁰. Los pacientes con un síndrome coronario agudo que son sometidos a una intervención coronaria percutánea que presentan una EAP, tienen unas concentraciones de Lp(a) más elevadas que los que no la presentan⁷¹. En el mismo sentido, los pacientes intervenidos de EAP o de cirugía carotídea que presentan una Lp(a) > 30 mg/dl tienen un riesgo de ictus, IAM o muerte de causa ECV 3 veces superior (IC 95%: 1,5-6,3) a los que tienen unas concentraciones de Lp(a) dentro del intervalo de referencia⁷⁰. El aumento de Lp(a) también se asocia a un mayor riesgo de reestenosis con necesidad de reintervención o de amputación después de las intervenciones de revascularización arterial de las extremidades inferiores⁷². En estos pacientes, una concentración elevada de Lp(a) comporta un mayor riesgo de ictus, EAC o muerte de causa ECV. Por último, algunos estudios de casos y controles sugieren que las concentraciones elevadas de Lp(a) se relacionan con la disección aórtica⁷³.

En definitiva, la concentración elevada de Lp(a) se asocia con un mayor riesgo de ictus aterotrombótico y de EAP, así como una mayor velocidad de progresión y riesgo de amputación en los pacientes con EAP.

Estudios epidemiológicos que relacionan a la Lp(a) con la diabetes

Estudios realizados en distintas poblaciones han sugerido que existe una relación inversa entre las concentraciones de Lp(a) y el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, esta relación no es lineal en toda la distribución de valores de Lp(a), sino que se manifiesta de forma acusada con concentraciones muy bajas de Lp(a) y deja de ser evidente con concentraciones medias o altas⁷⁴. En un estudio de casos y controles realizado en 143.087 individuos de la población islandesa, el 10% de los que tenían las concentraciones más bajas de Lp(a) (< 3,5 nmol/l) tenía una mayor prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (OR: 1,44; p < 0,0001). Sin embargo, en los que tenían unas concentraciones superiores a la mediana, el riesgo de diabetes no se asociaba con las concentraciones de Lp(a)⁷⁵. En otro estudio prospectivo de población general, también se observó que unas concentraciones de Lp(a) en el quintil inferior (< 10 nmol/l) se asociaban a un mayor riesgo de diabetes y el riesgo se incrementaba aún más en los que tenían concentraciones de Lp(a) todavía más bajas⁷⁶. En otro metaanálisis de 2017⁷⁷, se mostró que los sujetos con valores bajos de

Lp(a), entre 3 y 5 mg/dl, tenían un riesgo de diabetes un 38% superior al de los sujetos con valores de entre 27 y 55 mg/dl.

Aparentemente, solo una parte de la asociación de la Lp(a) con la diabetes se debe a una relación de causalidad, sin que se haya podido definir si la relación se debe a las concentraciones de Lp(a), a la longitud de las isoformas de la apo(a) o a una combinación o interacción entre ambas. La relevancia de descifrar si existe una relación de causalidad entre las concentraciones muy bajas de Lp(a) y el riesgo de diabetes se debe a que, si existiera una evidencia firme de la misma, cabría plantearse si disminuir la Lp(a) a concentraciones muy bajas con los nuevos fármacos en desarrollo podría aumentar el riesgo de diabetes. Con todo, los datos de los estudios epidemiológicos sugieren que para aumentar el riesgo de diabetes deberían disminuirse las concentraciones de Lp(a) a valores extremadamente bajos, lo que parece poco probable⁷⁴. Por otro lado, ha sido bien demostrado que el exceso de Lp(a) predispone a las complicaciones micro y macrovasculares en la población diabética y los análisis de los grandes ensayos clínicos con iPCSK9⁷⁸ sugieren que en la población diabética o prediabética el potencial riesgo diabetogénico del descenso de la Lp(a) sería ampliamente superado por el beneficio ECV del marcado descenso del colesterol aterogénico⁷⁹.

Contribución genética de la Lp(a) a la tasa de complicaciones CVs

Como hemos visto anteriormente, entre un 80-90% de la concentración de Lp(a) es determinada genéticamente. Esto permite relacionar ciertas variantes genéticas en el gen *LPA*, responsables mayoritarias de la concentración de Lp(a) en plasma, con la tasa de complicaciones CVs sin que esta relación se encuentre artefactada por factores externos, lo que indicaría una relación de causalidad⁸⁰. Además de las isoformas asociadas con variantes genéticas que regulan el número de repeticiones del KIV-2, otras variantes que se han relacionado con incrementos en la concentración de Lp(a) son rs10455872 y rs3798220.

Contribución genética de la Lp(a) a la EAC

Diversos estudios de asociación genética y aleatorización mendeliana, han demostrado una relación entre diferentes variantes en *LPA* con la gravedad y extensión de la arteriosclerosis⁸¹, y con el riesgo de desarrollar complicaciones vasculares, principalmente coronarias. Muchos de estos estudios se han realizado en la población danesa, habiéndose observado que el número de repeticiones del KIV-2 se asocia de forma inversa con el riesgo de IAM⁸². Sin embargo, si bien la asociación con la mortalidad CV y total se observó con el número de repeticiones, esta asociación no se observó con la variante rs10455872⁴¹. En este mismo estudio se calculó la cantidad de colesterol de las partículas de Lp(a). Para una misma cantidad de colesterol, la magnitud de la asociación de la Lp(a) con la mortalidad total y CV fue mayor que la observada para las LDL, lo que implica que el efecto de la Lp(a) sobre la mortalidad es mayor del atribuible a su contenido de colesterol.

Estudios realizados en otras poblaciones y grandes metaanálisis han corroborado dichas asociaciones. En un

metaanálisis de 40 estudios, la presencia de isoformas pequeñas de apo(a) duplicó la tasa de infarto y de ictus en comparación con la presencia de isoformas mayores de 22 repeticiones del KIV-2⁸³. En otros estudios donde se han evaluado variantes genéticas asociadas con Lp(a) aumentada, se demostró que la elevación de Lp(a) genéticamente predicha se asociaba con EAC^{49,82}. Variantes genéticas asociadas con elevación de la Lp(a) también predicen el riesgo de EAC en sujetos ya tratados con estatinas, independientemente del descenso de c-LDL inducido por estas⁸⁴.

Otros estudios han demostrado que variantes alélicas asociadas con pequeñas reducciones de concentración de Lp(a), protegen del desarrollo de EAC^{85,86}. De hecho, se ha podido demostrar que por cada diferencia de 10 mg/dl en la concentración de Lp(a) determinada genéticamente, se reduce la tasa de EAC en un 5,8%.

Se han elaborado scores genéticos con diversas variantes de Lp(a) para mejorar la predicción del riesgo de complicaciones CV⁸⁷. Si bien su predicción es adecuada, la fuerza de la asociación se reduce significativamente al incluir en la ecuación la concentración de Lp(a), con lo que su utilidad podría ser limitada, a lo que se añade la especial dificultad de realizar estudios genéticos de las zonas hipervariables de los KIV¹².

En prevención secundaria no se ha demostrado que en los sujetos con EAC, las variantes genéticas de *LPA* tengan un impacto sobre la mortalidad⁸⁸.

Contribución genética de la Lp(a) a la estenosis de válvula aórtica

En el estudio *EPIC*, la variante rs10455872 se asoció con una mayor incidencia de EA⁸⁹, un dato corroborado en un metaanálisis que incluyó los datos del *UK Biobank*⁹⁰. En este trabajo, el riesgo de EA aumentó entre un 10 y un 30% por cada incremento en 10 mg/dl de la concentración de Lp(a) determinada genéticamente. Por el contrario, la variante rs3798220, con una menor frecuencia poblacional, se ha asociado de forma irregular con el riesgo de EA⁹⁰. En un gran estudio de casos y controles que incluyó a 3.469 sujetos con EA, ambas variantes se asociaron con un mayor riesgo de padecerla⁹¹. La relación de ambos polimorfismos ha sido también estudiada en un reciente metaanálisis⁹² que demostró que los sujetos con estas variantes genéticas tenían progresiones más rápidas y mayor riesgo de complicaciones clínicas, incluida la muerte.

Contribución genética de la Lp(a) a otras patologías vasculares

En el *Multiancestry Genome-Wide Association Study of Stroke consortium* (n ≤446.696), en el que se analizó la relación de 9 polimorfismos asociados con las concentraciones de Lp(a) con el riesgo de distintos subtipos de ictus, las variantes que cursaban con un incremento de las concentraciones de Lp(a) se asociaban a un mayor riesgo de ictus de grandes arterias⁹³. Por cada aumento de una desviación estándar en las concentraciones de Lp(a), la OR de ictus de grandes arterias era de 1,20 (IC 95%: 1,11-1,30; p<0,001). Sin embargo, el riesgo de ictus de pequeño vaso era menor (OR: 0,92; IC 95%: 0,88-0,97); p=0,001) y no hubo

asociación con el conjunto de ictus isquémicos o de origen cardioembólico. En este estudio también se observó una relación inversa entre las concentraciones de Lp(a) genéticamente determinadas y la incidencia de enfermedad de Alzheimer, un aspecto sobre el que existen datos controvertidos y pueden intervenir distintos factores de confusión⁹³. La relación entre variantes genéticas y riesgo de ictus también se ha demostrado en la población danesa, donde el número de repeticiones del KIV y la variante rs10455872, se asocian con un incremento del riesgo de ictus, del 20 y 27%, respectivamente⁶⁰.

La elevación genética de la Lp(a) también se ha asociado con el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca⁹⁸, un efecto parcialmente mediado por el mayor riesgo de EAC y de EA.

El gen *LPA* se ha asociado también con el desarrollo de EAP en estudios de aleatorización mendeliana y de asociación del genoma completo^{23,94-96}. En referencia a estos últimos, en el *Million Veteran Program* se analizó la asociación de 32 millones de variantes de las secuencias de ácido desoxirribonucleico (ADN) con la EAP (31.307 casos y 211.753 controles) en individuos de ascendencia europea, africana e hispana⁹⁵. Los resultados se replicaron en una muestra independiente de 5.117 casos de EAP y 389.291 controles del *UK Biobank*. Se identificaron 19 loci asociados a la EAP, entre los que se encontraban 18 no identificados previamente. Entre ellos se incluían loci del gen *LPA*, lo que apoya que la Lp(a) se relaciona con la arteriosclerosis de las extremidades inferiores.

Por tanto, la Lp(a) ha de ser considerada como un biomarcador de utilidad en la valoración del riesgo de ictus aterotrombótico y de EAP. Con los nuevos fármacos actualmente en desarrollo, la Lp(a) será probablemente una diana terapéutica en la prevención primaria y secundaria de dichas patologías.

Contribución genética de la Lp(a) a otras enfermedades

Se ha descrito un menor riesgo de diabetes⁹⁷ con concentraciones elevadas de Lp(a), que parece depender fundamentalmente de la variante genética, en concreto del número de repeticiones del KIV-2.

Por último, existe controversia sobre la relación entre Lp(a) y el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa. Si bien el número de repeticiones del KIV tipo 2 se ha asociado de forma inversa con dicho riesgo⁹⁸, estudios de aleatorización mendeliana no parecen confirmar dicha relación⁸⁰.

Mediciones de Lp(a): cuándo y a quién

La determinación de los niveles de Lp(a) tiene actualmente un doble interés: 1) la mejora de la estimación del riesgo CV en conjunto con otros factores de riesgo; 2) la evaluación de un factor de riesgo emergente, bastante estable en el tiempo, que permita tener identificada a la población, de cara a potenciales futuras aproximaciones terapéuticas. La ausencia de tratamientos efectivos para reducir la concentración de Lp(a) de forma relevante (en particular, la ausencia de estudios de intervención con variable final de resultados clínicos relevantes, específicamente eventos CV)

y las dificultades en la estandarización de las mediciones de Lp(a) han retrasado la incorporación sistemática de su determinación en las guías de prevención de la ECV^{11,99-104}.

El interés renovado en la Lp(a) como factor de riesgo vascular independiente y las expectativas de reducción farmacológica de sus niveles derivadas de ensayos clínicos en fases tempranas, han estimulado la progresiva incorporación de la propuesta de medición de los niveles de Lp(a) en determinados pacientes. Las recomendaciones iniciales fueron enfocadas a circunstancias concretas: ECV precoz (personal o familiar), en especial en ausencia de otros factores de riesgo CV, historia familiar de elevación de Lp(a), hipercolesterolemia familiar y pobre respuesta hipolipemiente a estatinas^{11,99-104}. Dada la mayor accesibilidad de la determinación de Lp(a) en los laboratorios convencionales y el reconocimiento creciente de su valor pronóstico a partir de estudios observacionales, la tendencia actual, iniciada por las guías canadienses, es incluir la medición de Lp(a) como parte de la primera evaluación del riesgo CV global de todos los pacientes^{11,102,105}. Por tanto, su determinación se incluye como parte de las recomendaciones de evaluación CV global inicial, teniendo que ser valorada en el contexto de la edad, sexo, presencia de otros factores de riesgo CV e historia familiar de ECV precoz del paciente. Dado que los niveles de Lp(a) están condicionados genéticamente y en general se mantienen estables a lo largo de la vida, como norma general se considera suficiente realizar una única determinación para la toma de decisiones clínicas^{11,106}. No obstante, es razonable plantear una determinación de «confirmación» en determinadas circunstancias: Niveles muy elevados, dudas sobre la fiabilidad del método empleado, coexistencia con situaciones que pueden alterar su concentración, como el desarrollo de insuficiencia renal avanzada o síndrome nefrótico, si la primera determinación se realizó en la infancia, embarazo, disfunción hepatocelular/tiroidea importante, sepsis o proceso inflamatorio agudo, tal y como se expone en el material adicional, [tabla S1](#).

Esta es la aproximación aceptada en el reciente consenso sobre el perfil lipídico básico coliderado por la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio y la Sociedad Española de Cardiología⁹⁹ en colaboración con 15 sociedades científicas.

En pacientes en prevención secundaria en los que no se conozcan los niveles de Lp(a), es necesaria su determinación, en primer lugar, por su valor pronóstico, que puede aconsejar un reforzamiento de medidas preventiva o terapéuticas, como el uso de iPCSK9¹⁰⁷. Adicionalmente, puede servir para identificar a pacientes candidatos a ensayos clínicos o tratamientos emergentes dirigidos específicamente a su reducción.

Como se ha mencionado con anterioridad, los niveles de Lp(a) están determinados genéticamente en un 80%. Puede plantearse si el genotipo de Lp(a) ofrece valor pronóstico superior al de la medición directa de la Lp(a) circulante. Aunque algunos polimorfismos genéticos (SNP rs10455872 y rs3798220) son relativamente frecuentes y se asocian a Lp(a) 'pequeñas' y niveles circulantes más elevados, más del 70% de la variabilidad (> 500 variantes) está codificada en las regiones hipervariables de las repeticiones de los KIV-2, y su determinación es de especial dificultad para las tecnologías de secuenciación convencionales^{11,12}. Adicionalmente, otros genes (*loci* *APOE*, *CETP*, *APOH*) se asocian con cambios en la

Tabla 2 Recomendaciones para la primera determinación de Lp(a)

Recomendaciones	Notas
<i>Se recomienda la primera determinación de lipoproteína (a) en los siguientes casos:</i> • Pacientes con una manifestación clínica de EVA (pacientes en prevención secundaria) • Estenosis aórtica (calcificada) • Hipercolesterolemia familiar (confirmada o sospecha clínica) • Familiares de primer grado con Lp(a) elevada	EVA de cualquier territorio, en especial en casos de presentación precoz En sujetos < 65 años Independiente del resultado de estudio genético para HF Ineludiblemente si caso índice presenta Lp(a) > 200 nmol/l, o si el caso índice presenta > 100 nmol/l y el paciente al que se le va a extraer analítica presenta otros factores de riesgo CV
• Historia familiar de ECV precoz de causa desconocida (familiares de primer grado) • Pobre respuesta al tratamiento con estatinas	En especial si no ha sido evaluado o se desconoce el estudio del caso índice Reducción < 20% del c-LDL con estatinas de intensidad media o elevada Para mejorar la estratificación del riesgo
• Primera valoración de riesgo CV <i>Se sugiere la determinación de lipoproteína (a):</i> • Como recomendación general, es aconsejable hacer una determinación de Lp(a) a toda la población al menos una vez en la vida, haciéndola coincidir con otra extracción para un perfil lipídico	Una vez en la vida (en la primera oportunidad que se plantee) si existe disponibilidad de la técnica

c-LDL: concentración de colesterol de lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular; EVA: enfermedad vascular aterosclerótica; HF: hipercolesterolemia familiar; Lp(a): lipoproteína (a).

concentración de Lp(a). Finalmente, no se ha demostrado que el estudio del genotipo aporte información pronóstica adicional a la medición de los niveles de Lp(a), por lo que no se considera necesaria fuera de estudios de investigación¹⁰⁸.

En la [tabla 2](#) se resumen las recomendaciones y sugerencias de realizar una primera determinación de Lp(a) de la SEA.

¿Cuándo repetir los niveles de Lp(a)?

En general, dada la estabilidad de los niveles de Lp(a) a lo largo de la vida, no es necesario repetir la determinación de los niveles de Lp(a) en reiteradas ocasiones^{11,106}. Sin embargo, es razonable plantar una nueva determinación en circunstancias clínicas en las que pueden existir cambios importantes en los niveles de Lp(a) (material adicional, [tabla S1](#)). Los cambios más acusados pueden ocurrir en la insuficiencia renal avanzada (en particular en la diálisis peritoneal) y el síndrome nefrótico^{15,100}, en cuyo caso está más justificada una nueva determinación. En el resto de situaciones clínicas, los cambios son modestos con muy discreta repercusión en la estimación del riesgo CV, por lo que no se considera necesario en general la medición repetida de Lp(a). En caso de valores fronterizos puede considerarse una nueva determinación si la anterior fue realizada en la infancia, embarazo, disfunción hepatocelular, en situaciones de hiper/ hipotiroidismo franco, sepsis o procesos inflamatorios agudos importantes y tras la menopausia¹¹.

Por último, parece evidente que la repetición de la determinación de Lp(a) será obligada para evaluar la respuesta al tratamiento cuando este esté disponible. Aunque en el

momento actual, los iPCSK9 son los únicos fármacos hipolipemiantes de uso común con un efecto relevante sobre Lp(a) (reducción aproximada del 20%)¹⁰⁹, existe un importante desarrollo farmacológico en marcha con medicamentos dirigidos específicamente a disminuir su concentración, como se desarrollará en el capítulo correspondiente del presente documento.

Estas recomendaciones y sugerencias se resumen en el material adicional, [tabla S1](#).

La importancia de incluir Lp(a) en la estimación del riesgo CV

Evaluación del riesgo conferido de Lp(a): umbral versus tasa de riesgo continuo

La relación entre la Lp(a) y el riesgo de ECV se ha explorado desde 2 puntos de vista metodológicos. Por una parte, intentando identificar determinados puntos de corte o umbrales que distingan categorías de riesgo, como se ha realizado previamente con otras partículas lipídicas, como el c-LDL, y, por otra parte, evaluando si existe una relación proporcional continua.

En la primera aproximación, se ha evaluado el riesgo conferido por la elevación de la Lp(a), definiendo distintas concentraciones umbrales o categóricas. En el *Copenhagen City Heart Study*⁸² se comprobó que a partir del percentil 66 de los niveles de Lp(a) de 7.524 sujetos (equivalente aproximadamente a 30 mg/dl), hay un incremento significativo del riesgo de infarto de miocardio durante un seguimiento de 16 años.

En la segunda aproximación, se ha analizado la relación continua entre la Lp(a) y el riesgo CV: uno de los principales estudios por su tamaño muestral es el procedente del *UKBiobank*⁴⁴ con 460.506 sujetos de mediana edad (40 a 69 años) con un seguimiento de 11,2 años. En dicho estudio se ha apreciado que, en el total de la cohorte, cada incremento de 50 nmol/l en la concentración de Lp(a) comportó un aumento del riesgo de ECV del 11% (HR: 1,11 para EAC e ictus isquémico) en el rango estudiado de Lp(a) de hasta 400 nmol/l. Esta cifra varió levemente según la toma de estatinas, la historia de eventos previos y la edad, y se mantuvo para ambos sexos y distintas concentraciones de colesterol LDL.

Aunque hay evidencia suficiente para mantener que la relación entre niveles de Lp(a) y riesgo de ECV es continua, la consideración de los umbrales o puntos de corte se ha asumido por motivos prácticos, de forma similar a los puntos de corte de riesgo de ECV que definen las distintas categorías de riesgo basadas en c-LDL.

Es evidente, de todas formas, que, si bien los umbrales determinan distintas «categorías», el médico debe conocer la existencia de esta asociación continua de Lp(a) y riesgo CV, y adaptar el esfuerzo terapéutico en consecuencia.

Calculadoras de riesgo según Lp(a)

De los múltiples estudios que han valorado el impacto de los niveles elevados de Lp(a) en el riesgo de ECV, cabe destacar el basado en el *UK-Biobank*⁴⁴, del que se ha construido una calculadora disponible *online* que permite estimar el riesgo futuro de cardiopatía isquémica e ictus, hasta los 80 años, en base a las siguientes variables: sexo, edad, colesterol total, c-HDL, c-LDL, presión arterial sistólica, tratamiento de la hipertensión arterial, índice de masa corporal, presencia de diabetes, tabaquismo, exabaquismo y antecedentes familiares¹⁰. Una vez estimado el riesgo se puede ajustar a los niveles de Lp(a) sabiendo que por cada incremento en 50 nmol/l el riesgo se multiplica por 1,11. Según los autores de dicha página web, el cálculo del riesgo se basa en una modalidad de inteligencia artificial denominada Inteligencia Artificial Causal, generada gracias a la participación de la empresa «DeepCausal AI» cuya página web no tiene más contenido actualmente que el logo (<https://deepcausalai.org/>) en el momento de redactar este documento.

En una cohorte danesa⁴⁰ de 8.720 participantes de población general reclutados entre 1991 y 1994 y seguidos sin pérdidas hasta 2011 valorando la incidencia de IAM y EAC, se ha calculado un modelo de regresión de riesgos proporcionales de COX para cada tipo de evento con factores tradicionales de riesgo (edad, sexo, colesterol total, colesterol HDL, presión arterial sistólica, tabaquismo y diabetes) y otros modelos a los que se han añadido los niveles de Lp(a) y/o genotipo de Lp(a) de riesgo (*KIV-2*) y/o polimorfismos rs3798220 y rs10455872. Se ha valorado el rendimiento diagnóstico de la incorporación de los nuevos marcadores mediante el índice de reclasificación neta (IRN) y el de discriminación integrada (IDI) así como cambios en el índice C. Para percentiles 80 [$Lp(a) \geq 47$ mg/dl] y 95 [$Lp(a) \geq 115$ mg/dl], los IRN para infarto de miocardio fueron del 16 y 23%, y para EAC del 3 y 6%, respectivamente. Los autores en su material suplementario aportan los coeficien-

tes beta de los modelos de regresión, pero dichos modelos no se han validado en otras poblaciones.

En la cohorte italiana de Bruneck¹¹¹ con 826 sujetos de población general a los que se les calculó el riesgo según Framingham y se añadió como factor adicional tener una concentración de Lp(a) > 47 mg/dl, se observó un aumento de riesgo de ECV importante (HR: 2,37). La adición de este factor, por tanto, resultó en una mejora de IRN e IDI.

También se ha examinado la mejora en la clasificación del riesgo de los pacientes añadiendo los niveles de Lp(a) al sistema SCORE. Con datos de 16.777 sujetos del *European Prospective Investigation of Cancer* (EPIC), en los que se calculó el riesgo con el SCORE y con la modificación incluyendo el umbral de 30 mg/dl de Lp(a) (correspondiente al percentil 80 de dicha cohorte), se mejoró la discriminación diagnóstica, especialmente en el grupo de riesgo intermedio¹¹². En dicho grupo, el IRN resultante fue del 8,73%; este hallazgo apoya la determinación de la Lp(a) sobre todo en los sujetos de riesgo intermedio para poder ajustar mejor la estrategia terapéutica.

Ninguno de los 3 estudios previos aporta los modelos completos de determinación de riesgo, por lo que, en la actualidad, el único sistema con acceso público para calcular el riesgo de ECV, incluyendo la Lp(a), es el accesible *online* en la dirección web <https://www.lpaclinicalguidance.com>.

Umbrales

Varios estudios han valorado el riesgo de ECV conferido por distintos umbrales de Lp(a). Así valores de Lp(a) > 120 nmol/l en sujetos sin ECV suponen un riesgo medido como HR de 1,25 para la EAP, 1,40 para la EAC, 1,32 para el IAM, 1,11 para el ictus isquémico y 1,09 para la mortalidad CV⁸⁷.

Varios documentos de consenso y guías de práctica clínica han recomendado distintos umbrales de riesgo en los últimos años. La *National Lipid Association*¹⁰⁴ estableció que el umbral de 50 mg/dl o 100 nmol/l podría considerarse como un factor que incrementa el riesgo y por tanto para recomendar tratamiento con estatinas. Dicho valor corresponde al percentil 80 de la población caucásica americana. La *American Heart Association* y el *American College of Cardiology* consideran los umbrales de 50 mg/dl o 125 nmol/l como aquellos que definen un mayor riesgo de ECV¹¹³. El consenso del Reino Unido ha establecido los siguientes niveles de riesgo según los niveles de Lp(a): riesgo bajo de ECV para niveles entre 30 y 90 nmol/l de Lp(a), riesgo moderado entre 90 y 200, riesgo alto entre 200 y 400 y riesgo muy alto para valores mayores de 400 nmol/l¹⁰⁰. La guía europea 2019 ya estableció que valores de Lp(a) > 180 mg/dl (430 nmol/l) confieren un riesgo similar al de los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota¹⁰². La *European Atherosclerosis Society* en su documento de consenso de 2022¹¹ establece una zona gris entre 30 y 50 mg/dl. Concentraciones menores de 30 mg/dl (75 nmol/l) no suponen un incremento significativo del riesgo de ECV, pero mayores de 50 mg/dl (125 nmol/l) suponen un incremento importante. La zona gris puede ser relevante en presencia de otros factores de riesgo. Aunque no hay una conversión directa entre mg/dl y nmol/l, algunos autores establecen un factor multiplicativo entre 2 y 2,5 en dicha conversión como se ha mencionado en la sección correspondiente.

Con estos datos podemos constatar que hay un consenso internacional en definir los niveles de Lp(a) < 30 mg/dl (75 nmol/l) como un umbral de bajo riesgo y los niveles mayores de 50 mg/dl (125 nmol/l) como un umbral de riesgo incrementado. El umbral de 180 mg/dl (430 nmol/l) definiría un riesgo muy elevado equivalente al de la HF heterocigota.

Revisión del impacto de la concentración de la Lp(a) en el riesgo CV total

La epidemiología de la ECV nos ha enseñado que las concentraciones séricas de Lp(a) no siguen una distribución poblacional normal, mostrando una clara desviación hacia la izquierda. Por tanto, y dado que gran parte de la población general tiene concentraciones de Lp(a) relativamente bajas, los estudios clínicos se centran fundamentalmente en el tercil superior de concentración de Lp(a), en donde se ha evidenciado un aumento superior al 20% en el riesgo de morbilidad y mortalidad CV.

En las líneas precedentes ha quedado patente que la Lp(a) es un factor de riesgo de ECV tanto en prevención primaria como secundaria de la ECV, incluso en presencia de niveles bajos de colesterol LDL. En el primer escenario clínico, las concentraciones de Lp(a) por encima del percentil 75 aumentan el riesgo de EA y de IAM; niveles superiores al percentil 90 se relacionan con un incremento del riesgo de insuficiencia cardíaca⁵⁸, y solo para niveles extremos superiores al percentil 95 aumenta el riesgo de ictus isquémico y de mortalidad CV^{41,60,83}. En el campo de la prevención secundaria, 3 metaanálisis han relacionado la Lp(a) elevada con un mayor riesgo de episodios CVs graves, aunque cabe mencionar la existencia de una cierta heterogeneidad entre estudios^{46,48,114}. En los pacientes con ECV establecida del *Copenhagen General Population Study*⁴⁷ y del *AIM-HIGH*¹¹⁵, la Lp(a) mostró una asociación significativa con la recurrencia de episodios coronarios graves. Asimismo, en un reciente metaanálisis con datos individualizados de 7 ensayos aleatorizados de intervención con estatinas en prevención primaria y secundaria, controlados con placebo, la Lp(a) basal elevada se relacionó de forma independiente y casi lineal con el riesgo de ECV¹¹⁶. Por otra parte, no debemos olvidar que concentraciones muy altas de Lp(a) (> 180 mg/dl [> 430 nmol/l]) identifican a sujetos con un riesgo de ECV de por vida, equivalente a la HF heterocigota no tratada¹⁰².

Datos existentes sobre la incorporación de niveles de Lp(a) en estimadores de riesgo de ECV

La adición de la Lp(a) a los algoritmos de predicción del riesgo de ECV ha arrojado efectos variables, aunque en general se puede concluir que, como acontece con gran parte de los biomarcadores, mejora de forma marginal la discriminación de riesgo. En este sentido, un estudio con más de 28.000 mujeres procedentes del *Women's Health Initiative*, *Women's Health Study* y *Justification for Use of Statins in Prevention* (JUPITER), la Lp(a) se asoció con la ECV solo en aquellas con una colesterolemia basal mayor de 220 mg/dl, y la mejora en la predicción fue mínima¹¹⁷.

La reclasificación de pacientes mediante la cuantificación de Lp(a) se ha abordado en 2 estudios con seguimientos prospectivos de 15 y 6 años^{111,118}. La adición de Lp(a)

reclasificó entre el 15 y el 40% de los pacientes como de alto o bajo riesgo CV. Más recientemente, Delabays et al.¹¹⁹ han demostrado que, en un país de baja mortalidad CV como Suiza, la adición de la Lp(a) al modelo SCORE refinó la prevención CV, particularmente en los individuos de riesgo intermedio, con una mejora del 11,4% en la reclasificación.

En base a ello, el consenso más reciente de la EAS¹¹ sobre Lp(a) propone establecer qué concentraciones de Lp(a) suponen un incremento de riesgo para un sujeto determinado teniendo en cuenta su riesgo CV global. Según datos obtenidos del *UK Biobank*, una concentración de Lp(a) de 50 mg/dl (115 nmol/l) incrementa el riesgo CV absoluto de una persona con un riesgo CV global basal del 10% a lo largo de la vida en un 4% y hasta en 10% en una persona con un riesgo CV basal del 25%. Por su parte, un valor de Lp(a) de 100 mg/dl (230 nmol/l) aumentaría el riesgo absoluto a lo largo de la vida en un 9,5 y 24%, respectivamente¹¹. Es decir que el impacto sobre el riesgo CV de las concentraciones de Lp(a) está condicionado también por el riesgo global basal del individuo, por lo que se requiere una actitud clínica personalizada en base a las características de la persona afecta, recomendándose, para una misma concentración de Lp(a), un manejo más intenso de los factores de riesgo en pacientes que ya tenían un riesgo elevado.

Finalmente, la aplicación de la nueva calculadora de riesgo Lp(a) propuesta por el documento de consenso de la *European Atherosclerosis Society* tal y como se señala en el apartado «Calculadoras de riesgo según Lp(a)», pone de relieve los siguientes aspectos. En primer lugar, hay una considerable infraestimación del riesgo de ECV si la concentración de Lp(a) es elevada y no se tiene en cuenta. En segundo lugar, la intervención sobre factores de riesgo como el colesterol c-LDL y la presión arterial, puede mitigar al menos parte del riesgo global, aunque no se modifiquen los niveles de Lp(a). Además, dado que la concentración de Lp(a) está determinada genéticamente, sus niveles permanecen estables a lo largo del tiempo para la mayor parte de la población. Por tanto, en los individuos con concentraciones elevadas de Lp(a) su carga a lo largo de la vida será muy importante.

En conclusión, aunque no existe un consenso sobre cómo incorporar el riesgo atribuible a la elevación de Lp(a) a los modelos convencionales de estimación de riesgo, la determinación de los niveles de Lp(a) puede contribuir a refinar la estimación del riesgo CV al menos semi-cuantitativamente, con una zona gris (30-50 mg/dl), riesgo aumentado moderado ($\approx$ 50-100 mg/dl), alto (100-200 mg/dl) y muy alto (> 200 mg/dl).

Recomendaciones para la reestimación de riesgo CV con Lp(a)

Como se ha mencionado previamente, no disponemos de estudios epidemiológicos en nuestro medio que nos permitan estimar con confianza el riesgo adicional de nuestros pacientes con distintos niveles de Lp(a). Si a ello añadimos la falta de estandarización de los métodos de determinación de Lp(a) no es posible ofrecer una aproximación cuantitativa estricta. Sin embargo, es razonable atribuir un aumento del riesgo vascular similar al estimado en la población caucásica del *UK Biobank* y usarla como factor corrector del

Tabla 3 Modelo simplificado calculado a partir de los cambios de riesgo CV estimados en el *UK Biobank* para caucásicos con las escalas de riesgo CV británicas de riesgo «a lo largo de la vida»

Niveles de Lp(a) Coeficiente para punto central del intervalo	Exceso de riesgo asociado a Lp(a)	Factor corrector aproximado del riesgo CV estimado (SCORE2)
< 100 nmol/l (50 mg/dl)	Ninguno o leve	No corregir
101-200 nmol/l	Moderado	1,5
201-400 nmol/l	Alto	2
> 400 nmol/l	Muy alto	> 3

Se ofrece la escala propuesta para Lp(a) en unidades molares y las unidades en masa reportadas en el consenso original. Como se indica en el apartado correspondiente, no es posible realizar una conversión única entre unidades molares y masa de Lp(a) por lo que los coeficientes de corrección deben emplearse con precaución. El riesgo CV estimado para incluir el exceso de riesgo por Lp(a) es la multiplicación de la estimación del riesgo (v. gr. SCORE2) por el coeficiente de corrección de la tabla. Se aporta un modelo más detallado en el material suplementario de este consenso.

CV: cardiovascular; Lp(a): lipoproteína (a).

riesgo vascular estimado con las tablas de prevención primaria (SCORE2, SCORE-OP)^{11,100}. El factor corrector nos permite modificar la estimación de riesgo y por tanto plantear objetivos terapéuticos de control de c-LDL acordes al riesgo recalculado.

Atendiendo a la información anterior, en la [tabla 3](#) se ofrece una aproximación para realizar una reevaluación semicuantitativa del riesgo CV añadiendo la Lp(a), usando coeficientes de corrección calculados a partir de los cambios de riesgo CV estimados en el *UK Biobank* para caucásicos con las escalas británicas de riesgo «a lo largo de la vida». Como se indica en el apartado correspondiente, no es posible realizar una conversión única entre unidades molares y masa de Lp(a) por lo que los coeficientes de corrección deben emplearse con precaución. La tabla es una aproximación semicuantitativa, de modo que los coeficientes son una estimación de los valores medios de los intervalos descritos, pudiendo ser ajustados con cierta mayor precisión tal y como se muestra en el material adicional, [tabla S2](#).

En los pacientes en prevención secundaria, la Lp(a) elevada confiere también un riesgo adicional por lo que puede ser tenida en cuenta para la identificación de pacientes de riesgo CV extremo en los que pueden plantearse objetivos más ambiciosos de control de c-LDL (<40 mg/dl) y el uso precoz de tratamientos especialmente intensivos, como los iPCSK9, tal como se recoge en las recomendaciones de la SEA¹⁰⁷.

Como se ha mencionado en el apartado correspondiente, no disponemos en el momento actual tratamientos que hayan demostrado reducción de complicaciones cardiovasculares mediante tratamientos dirigidos a la reducción de Lp(a). Por este motivo debe animarse a los clínicos y pacientes a la participación en ensayos clínicos que permitan ofrecer en los próximos años un tratamiento basado en la mejor evidencia científica.

Por último, una limitada evidencia clínica¹²⁰ sugiere que el uso de aféresis de lipoproteínas en pacientes con EAC puede mejorar la evolución clínica de los mismos. No existe una indicación asentada para esta modalidad terapéutica, pudiendo plantearse de modo individualizado en pacientes con niveles extremadamente elevados de Lp(a) con ECV establecida, o incluso inferiores en caso de progresión de lesiones vasculares a pesar de control adecuado del resto de factores de riesgo CV.

Finalmente, hay que recordar que independientemente del riesgo CV calculado sin tener en cuenta la Lp(a), distintas guías europeas ya se han pronunciado con relación al aumento de riesgo conferido únicamente por la exposición a niveles muy altos de Lp(a). Así, los pacientes con niveles extremos de Lp(a), percentil mayor del 99% (400 nmol/l; 200 mg/dl) deberían considerarse per se como pacientes de riesgo CV alto de partida, incluso en ausencia de otros factores de riesgo y por tanto candidatos a plantear reducción del c-LDL por debajo de 70 mg/dl^{100,102}.

Dianas y estrategias terapéuticas para reducir los niveles de Lp(a)

Aproximación farmacológica actual

En la actualidad no existe ningún tratamiento farmacológico aprobado para reducir específicamente las concentraciones plasmáticas elevadas de Lp(a), y de confirmarse en los estudios de intervención en marcha los beneficios esperados en base a la evidencia observacional, será una necesidad clínica y uno de los grandes retos en la prevención y tratamiento de la arteriosclerosis. Los fármacos hipolipemiantes actuales tienen un efecto neutro o clínicamente poco relevante en la concentración de Lp(a) ([tabla 4](#)). Sin embargo, en los últimos años, nuevas terapias, algunas de ellas en las últimas fases de su desarrollo, auguran una esperanza en el manejo de la hiper Lp(a).

A diferencia de lo que ocurre con otras partículas lipoproteicas, como los niveles de c-LDL o los triglicéridos, la concentración plasmática de Lp(a) no se modifican de forma clínicamente relevante con los cambios en la dieta y el estilo de vida saludable¹²¹. El efecto de los hipolipemiantes actuales sobre la concentración de Lp(a) se resume en la [tabla 4](#). Si bien alguno de estos fármacos reduce de forma significativa los niveles de Lp(a), no existen datos sobre el posible beneficio CV mediado por este descenso.

Las resinas no han demostrado que modifiquen los niveles de Lp(a)¹²². La niacina produce una reducción en los niveles de Lp(a) en torno a un 20%^{123,124}. Estudios previos indican que el tratamiento con estatinas puede aumentar porcentualmente los niveles de Lp(a). En este contexto, un metaanálisis reciente, incluyendo 39 estudios y 24.448 participantes, muestra que el tratamiento con estatinas no modificó el riesgo de ECV asociado al ligero aumento de los niveles de Lp(a), siendo por tanto dicho cambio irrelevante desde el punto de vista clínico¹²⁵. Dado el efecto protector del tratamiento reductor del colesterol LDL es proporcional al riesgo CV basal, la inclusión de Lp(a) en la estimación de riesgo puede identificar a pacientes con mayor beneficio potencial por su mayor riesgo absoluto.

Tabla 4 Fármacos comercializados y su relación con las concentraciones de Lp(a)

Grupo farmacológico	Efecto sobre Lp(a)	Mecanismo efecto	Reducción ECV
Resinas	No	No	Sí (independiente de Lp(a))
Ácido nicotínico	Reducción 20%	Aumento catabolismo hepático de apo B	No
Estatinas	Aumento 8,5-19,6%	Aumento de expresión hepática de LPA	Sí (independiente de Lp(a))
Lomitapida	Reducción 16%	¿?	¿?
Fibratos	Variable y marginal	Reducción de triglicéridos	No
iPCSK9	Reducción 25-30%	Desconocido	Sí (dependiente, en parte, de Lp(a))
Ezetimiba	No	No	Sí (independiente de Lp(a))
Ácido bempedoico	Aumento 0-5%	¿?	Sí (independiente de Lp(a)) ¿?
Obicetrapib	Reducción 35-55%	Aumento catabolismo Lp(a)	¿?

apo B: apolipoproteína B; ECV: enfermedad cardiovascular; Lp(a): lipoproteína(a); PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; ¿?: dudosa.

Este hecho apoya que en pacientes con riesgo CV moderado o fronterizo, y niveles de Lp(a) elevado (> 50 mg/dl), se deba recalculer su riesgo y valorar el inicio de tratamiento con hipolipemiente, en principio con estatinas¹⁰⁴ y considerar la intensificación de este en pacientes con riesgo alto o muy alto. En otras palabras, la elevación de Lp(a) puede aconsejar alcanzar objetivos de control de c-LDL más ambiciosos. La lomitapida, cuya indicación actual única es la HF homocigota, reduce los niveles de Lp(a) en sujetos con hipercolesterolemia^{126,127}. Entre los fibratos el efecto es muy variable y depende de la concentración basal de triglicéridos¹⁴. En un metaanálisis de 7 ensayos de monoterapia con ezetimiba, esta redujo significativamente los niveles de Lp(a) en un 7,1%¹²⁸. Por el contrario, en otro metaanálisis, la ezetimiba, tanto en monoterapia frente a placebo o en combinación con estatina frente a estatina sola, no modificó significativamente las concentraciones de Lp(a)¹²⁹. Más recientemente, en un ensayo de fase 2, el ácido bempedoico no redujo de forma significativa los niveles de Lp(a)^{130,131}. Del mismo modo, la combinación de ácido bempedoico con evolocumab no fue superior a la monoterapia con evolocumab en cuanto a la variación de la Lp(a) con respecto al valor basal¹³². En definitiva, todos estos fármacos hipolipemiantes, bien por falta de eficacia, ausencia de un beneficio clínico relevante, o por los propios efectos secundarios de algunas de estas moléculas, no son herramientas que estén indicadas para reducir los niveles elevados de Lp(a)¹³³.

Los iPCSK9 (evolocumab y alirocumab) han mostrado un marcado efecto sobre los niveles de Lp(a) con una reducción media del 26,7% (IC 95%: –29,5 a –23,9%) con una heterogeneidad significativa en relación con el comparador y la duración del tratamiento¹³⁴.

Los análisis de subgrupos de los estudios Odyssey y Fourier muestran un beneficio absoluto de reducción de eventos CVs superior en pacientes con Lp(a) elevada tras tratamiento con alirocumab y evolocumab, respectivamente. Si bien parte del beneficio puede atribuirse al mayor riesgo absoluto de los pacientes con Lp(a) elevada, análisis post hoc sugieren la posibilidad de un beneficio adicional ligado a la reducción de Lp(a) *per se*, independiente del efecto sobre el c-LDL. El diseño de los estudios y la naturaleza post hoc de estos análisis no permiten extraer una conclusión definitiva al respecto^{135,136}.

Inclisiran, un pequeño ARN de interferencia (pARNi) dirigido a la PCSK9 intracelular, ha demostrado reducir los

niveles de Lp(a) en aproximadamente un 20%¹³⁷. El beneficio clínico de este hallazgo se desconoce en la actualidad, aunque se podría hipotetizar que sea similar a la de los iPCSK9. Por último, cabe señalar que Obicetrapib, un inhibidor selectivo de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) en fase de desarrollo clínico, a dosis de 5 y 10 mg ha demostrado una reducción de la Lp(a) en un 33,8 y un 56,5%, respectivamente¹³⁸.

Los fracasos en algunos ensayos clínicos con fármacos con presumible efecto favorable sobre la ECV por las mejoras en el perfil lipídico aterogénico (incluida reducción de Lp(a)) con niacina y con inhibidores de CETP, obligan a la precaución antes de asumir beneficios CVs de los fármacos reductores de Lp(a) mientras no se hayan desarrollado adecuados ensayos clínicos que evalúen específicamente objetivos clínicos relevantes, no simplemente ‘mejoras’ del perfil lipídico.

Aféresis

Hasta ahora, la intervención más eficaz para reducir las concentraciones de Lp(a) es la aféresis de lipoproteínas¹³⁹. La eficacia de dicha intervención es notable, reduciendo los niveles de Lp(a) entre un 70-80%, aunque posteriormente aumentan alcanzando una reducción media del intervalo de Lp(a) del 25-40%, dependiendo del curso y de los niveles basales de Lp(a)¹³⁹.

Un estudio simple ciego aleatorizado cruzado en 20 pacientes con angina refractaria y Lp(a) elevada sometidos a aféresis de lipoproteínas durante 3 meses sugiere que esta intervención puede mejorar la perfusión miocárdica y mejorar el control de la angina¹⁴⁰.

Se está llevando a cabo un ECA denominado MultiSE-LECT en el que se compara la aféresis de Lp(a) semanal con el tratamiento hipolipemiente máximo tolerado en aproximadamente 1.000 pacientes de entre 18 y 70 años con niveles de Lp(a) > 120 nmol/l o superiores, niveles de c-LDL < 100 mg/dl y ECV. El objetivo final planteado es explorar el beneficio clínico de la aféresis de Lp(a) sobre MACE¹²⁰.

Nuevas terapias en desarrollo

Un enfoque completamente diferente para la reducción de proteínas abundantes implica el bloqueo de su producción

Tabla 5 Fármacos en estudio en la reducción de Lp(a)

Fármaco	Compañía	Fase clínica	Administración	Mecanismo	Ensayo eventos (año fin previsto)
TQJ230 (Pelacarsen)	Novartis	Fase 3	Sc mensual	ASO anti-apo(a)	HORIZON (2025)
AMG-890 (OLp(a)sirán)	Amgen	Fase 3	Sc cada 3 meses	pARNi anti-apo(a)	OCEAN(a) Outcomes Trial (2026)
LYS3473329 (Muvalaplin)	Eli Lilly	Fase 2	Oral diario	Inhibidor formación Lp(a)	No
LY3819469	Eli Lilly	Fase 2	Sc	pARNi anti-apo(a)	No
SLN-360	Silence Therapeutics	Fase 2	Sc	pARNi anti-apo(a)	No

apo (a):ipoproteína (a); ASO: oligonucleótidos antisentido; Lp(a): lipoproteína(a); pARNi: pequeño ARN bicatenarios de interferencia; Sc: subcutáneo.

mediante la inhibición de la traducción de su ARNm. Las 2 clases principales de fármacos dirigidos a ARN desarrollados para este propósito son los oligonucleótidos antisentido (ASO) monocatenarios y los pARNi (tabla 5). Ambas estrategias comparten un mecanismo de acción similar: tras la administración parenteral y su introducción en el hepatocito, se unen a una secuencia específica del ARNm de interés, a nivel nuclear para los ASO y en el citoplasma en el caso de los pARNi. Esta interacción conduce a la degradación del ARNm objetivo y, por lo tanto, disminución de la traducción de la proteína codificada. Una de las principales ventajas de los fármacos basados en ARN es la posibilidad de dirigirse con elevada especificidad contra proteínas con altas concentraciones plasmáticas como la apo(a), componente de la partícula Lp(a)¹⁴¹. Pelacarsen es un ASO sintético de 20 nucleótidos, conjugado con GalNac₃ y dirigido al ARNm de la apo(a), que ha demostrado en ensayos en fase 1 y 2 de hasta el 80%^{141,142}. Se está evaluando el impacto de 80 mg mensuales de Pelacarsen sobre la reducción del MACE en el ensayo HORIZON (NCT04023552), un ECA de fase 3 que incluye a más de 7.000 pacientes con ECV y Lp(a) > 70 mg/dl, con el fin de comparar su eficacia y seguridad. Los resultados se esperan para 2025¹⁴³. OLp(a)sirán, es un pARNi que interrumpe la producción de apo(a) a través de la degradación del ARN mensajero de apo(a), lo que impide el ensamblaje de la Lp(a) en el hepatocito. En el desarrollo preclínico ha demostrado una reducción del Lp(a) de hasta el 98% en pacientes con niveles > 70 nmol/l sin acontecimientos adversos graves¹⁴⁴. En un ECA de fase 2, OCEAN(a) DOSE (OLp(a)siran Trials of ECV Events and Lipoprotein(a) Reduction) 281 sujetos con ECV y niveles de Lp(a) > 150 nmol/l asignados a recibir OLp(a)siran (10 mg/cada 12 semanas, 75 mg/cada 12 semanas, 225 mg/cada 12 semanas o 225 mg/cada 24 semanas) obtuvieron reducciones significativas de los niveles de Lp(a) (70,5, 97,4, 101,1 y 100,5%, respectivamente)¹⁴⁵. El ECA de fase 3, OLp(a)siran Trials of ECV Events and Lipoprotein(a) Reduction (OCEAN(a)) - Outcomes Trial (NCT05581303)¹⁴⁶ se encuentra en fase de reclutamiento activo. Otro pARNi, SLN360 dirigido a bloquear la apo(a), ha obtenido reducciones entre el 46% y el 98% con terapia administrada por vía subcutánea en una dosis única de: 30, 100, 300 o 600 mg en pacientes con Lp(a) > 150 nmol/l¹⁴⁷. SLN360 también tiene otro ECA de fase 2 en curso (Estudio para investigar la seguridad, tolerabilidad, PK y respuesta a

la PD de SLN360 en sujetos con lipoproteína(a) elevada; NCT04606602) pendiente de divulgación de resultados¹⁴⁸. En el estudio ALP(A)CA, el objetivo principal es determinar la eficacia y la seguridad de LY3819469 en adultos con Lp(a) elevada¹⁴⁹. Por último, la compañía Eli Lilly tiene una pequeña molécula de administración diaria oral (LYS3473329 (Muvalaplin)), que inhibe la formación de Lp(a) y con resultados prometedores. Las futuras direcciones con terapias orales e incluso con tratamientos de edición genética con nanopartículas capaces de modular la transcripción y traducción de la Lp(a) son el primer paso hacia el control definitivo del riesgo CV residual favorecido por esta Lp¹⁵⁰. Todo esto se resume en la tabla 5.

Otros ensayos clínicos de interés actualmente en desarrollo se muestran en el material adicional, tabla S3.

Beneficios esperables de la reducción de Lp(a)

No disponemos de ningún estudio que haya demostrado el beneficio clínico de la reducción de la Lp(a). Esto no impide que podamos realizar una estimación del beneficio esperable de la reducción de Lp(a) con fármacos a partir del riesgo atribuible a la Lp(a) en estudios epidemiológicos y la reducción de esta con diferentes intervenciones. En este sentido, cabe destacar el ejercicio realizado a partir de estudios de aleatorización mendeliana en paralelo con los efectos conocidos de la reducción de LDL. Burgess et al. han estimado que sería precisa una reducción de alrededor de 100 mg/dl de Lp(a) para obtener un beneficio similar al alcanzado con un descenso de c-LDL de 1 mmol/l (≈ 40 mg/dl)¹⁵¹. Este ejercicio, por teórico que sea, ofrece perspectivas de interés. En primer lugar, nos da una estimación de cómo un tratamiento intensivo de reducción de LDL podría contrarrestar el «exceso» de riesgo atribuible al aumento de Lp(a). Podemos comprobar cómo una reducción fácilmente accesible de c-LDL (v. gr. 40% reducción de un paciente con LDL = 100 mg/dl) exigiría una reducción mucho más intensa (v. gr. reducción de > 60% de Lp(a) en un paciente con Lp(a) de 150 mg/dl) para una reducción de riesgo equivalente. Por tanto, las reducciones de Lp(a) deben ser especialmente intensas para lograr un beneficio clínico significativo. Las reducciones modestas (v. gr. 20% obtenido con iPCSK9) tendrían por tanto un beneficio limitado. Afortunadamente, los estudios en fase 2 con ASO y pARNi indican que se pueden

Tabla 6 Incremento de riesgo de ECV según las concentraciones de Lp(a) y grado de reducción del colesterol-LDL para mitigar dicho aumento, dependiendo de la edad del paciente

Lp(a) nmol/l	Lp(a) mg/dl	Percentil Lp(a)	Riesgo de ECV debido al aumento de Lp(a)	Intensificación de la reducción del colesterol-LDL (mg/d) (mmol/l) que se necesita para mitigar el incremento del riesgo de ECV causado por la Lp(a)			
				≥ 30 años	≥ 40 años	≥ 50 años	≥ 60 años
320	150	99	2,56	46,3 1,2	54,0 1,4	65,6 1,7	88,8 2,3
270	125	97,5	2,19	38,6 1,0	46,3 1,2	57,9 1,5	73,3 1,9
220	100	93,5	1,87	30,9 0,8	34,7 0,9	46,3 1,2	57,9 1,5
170	75	90	1,60	23,1 0,6	27,0 0,7	34,7 0,9	42,4 1,1
120	50	82,5	1,37	15,4 0,4	19,3 0,5	23,1 0,6	30,9 0,8
70	30	75	1,17	7,7 0,2	7,7 0,2	11,6 0,3	15,4 0,4
20	9	50	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.

Lp(a): lipoproteína(a).

Fuente: tomada y modificada de Kronenberg et al. ¹¹. Se ha añadido una columna con la conversión aproximada de la concentración de Lp(a) de nmol/l a mg/dl y la conversión de la concentración de colesterol-LDL de mmol/l a mg/dl.

obtener reducciones importantes (>75%) con tratamientos bien tolerados. El balance riesgo/beneficio en términos de eventos CV y seguridad debe esperar a la conclusión de ensayos clínicos adecuadamente diseñados. Debe pues animarse a los pacientes con Lp(a) elevada y médicos que los atienden a participar en estos ensayos para poder ofrecer un tratamiento adecuado en los próximos años.

Manejo de pacientes con Lp(a) alta: ¿Por qué aumentar el control del resto de factores de riesgo de ECV en personas con niveles altos de Lp(a)?

Motivación

Como se ha mencionado con anterioridad, la asociación de concentraciones plasmáticas elevadas de Lp(a) e incremento del riesgo tanto de EVA como de lesión valvular aórtica ha quedado bien establecida. En las recomendaciones de la EAS sobre Lp(a) publicadas en 2010¹⁵², se establecía, en base a los datos del *Copenhagen General Population Study*⁸², un único nivel umbral de riesgo, 50 mg/dl (115 nmol/l), a partir del cual se consideraba necesario reconsiderar el riesgo global de los pacientes. Los estándares SEA 2024 para el control global del riesgo CV¹⁵³ recogen también este umbral para señalar el riesgo adicional atribuido por las elevadas concentraciones de Lp(a). Los datos actuales sugieren que el incremento de riesgo proporcionado por las concentraciones de Lp(a) es directo y continuo¹⁵⁴.

Prevalencia de Lp(a) elevada en España

Actualmente, en España, hay poca evidencia sobre la prevalencia de Lp(a) elevada. En un estudio realizado en

población de las Islas Canarias en 2012 se realizó un cribado sobre 1.030 personas donde se encontró una prevalencia de valores superiores a 47 mg/dl del 13,7%¹⁵⁵. Existen otros estudios donde se ha evaluado la prevalencia de la Lp(a) elevada en los resultados de las analíticas solicitadas en práctica clínica. En general, la prevalencia de Lp(a) elevada (> 50 mg/dl) en estos estudios es superior (25-30%), si bien, por lo general, los datos provienen de poblaciones seleccionadas por alto riesgo CV o sospecha de Lp(a) elevada (familiares de personas con Lp(a) elevada, personas en prevención secundaria o alto riesgo CV, etc) por lo que se puede estar incurriendo en una sobreestimación por sesgo de selección¹⁵⁶⁻¹⁵⁸.

Disminución del riesgo CV según el riesgo real

En el último consenso europeo sobre la Lp(a) se sugiere cuánto debería ser la reducción adicional del c-LDL para reducir el riesgo de ECV global debido al aumento de la concentración de Lp(a), basado en los datos del *UK Biobank*¹¹ (tabla 6). Dado que este cálculo se ha establecido en base al riesgo CV a lo largo de la vida, el factor edad es también muy importante, al representar diferentes periodos de exposición a las concentraciones de Lp(a) elevadas. Así, en un paciente con una Lp(a) de 100 mg/dl (unos 220 nmol/l), para anular el riesgo de ECV atribuido a dicha concentración de Lp(a), tendría que reducirse el c-LDL unos 31 mg/dl (0,8 nmol/l) si tuviera 30 años o unos 58 mg/dl (1,5 nmol/l) si tuviera 60 años (tabla 6)¹¹. Por lo tanto, esta tabla da una información práctica para estimar cuanto intensificar el tratamiento hipolipemiente según la concentración de Lp(a) de nuestros pacientes. Como se ha comentado anteriormente (apartado «Recomendaciones para la reestimación de riesgo CV con Lp(a)»), una Lp(a) extrema (mayor al percentil 99%; 400 nmol/l; > 200 mg/dl) ha sido identificada en varias guías

europas como equivalente a HF en objetivo de LDL, y por tanto, debería reducirse LDL a < 70 mg/dl^{100,102}.

Cómo aumentar el tratamiento y reforzar el objetivo de otros riesgos de ECV

En el estudio EPIC-Norfolk se evaluó como las personas con Lp(a) elevada podrían reducir su riesgo CV controlando otros factores de riesgo¹⁵⁹. Los 14.000 participantes fueron estratificados según la puntuación en 7 parámetros de salud CV (índice de masa corporal, dieta sana, actividad física, tabaquismo, presión arterial, diabetes y concentración de colesterol) en 3 grupos: saludable, intermedio y no saludable. Tras 11,5 años de seguimiento, entre los pacientes con concentraciones de Lp(a) ≥ 50 mg/dl, aquellos incluidos en el grupo con puntuación de salud CV saludable tuvieron un 67% menos eventos CVs que los del grupo no saludable. Aunque la concentración de Lp(a) estaba poco influenciada por los factores de riesgo de CV, una buena salud CV podría reducir sustancialmente el riesgo asociado a unos niveles elevados de Lp(a). Por lo tanto, la falta de un tratamiento de eficacia probada para reducir específicamente la Lp(a) y la ECV no debe ser un obstáculo (sino todo lo contrario) para intensificar el tratamiento hipolipemiente, adoptar estilos de vida saludables, mantener el peso ideal, evitar el tabaquismo, controlar la presión arterial y la glucemia.

La intensificación del tratamiento hipolipemiente se debe hacer fundamentalmente con estatinas. Si bien algunos autores han descrito un ligero aumento de Lp(a) con el uso de las estatinas, un reciente metaanálisis con 39 estudios y más de 20.000 pacientes no encontró diferencias clínicamente importantes en la concentración de Lp(a) en comparación con placebo en pacientes con riesgo de ECV¹²⁵. Por otra parte, los iPCSK9 además de reducir el c-LDL un 60%, disminuyen alrededor del 25% los niveles de Lp(a), siendo los pacientes con niveles basales de Lp(a) más elevados los que experimentan mayores reducciones absolutas de Lp(a) y los que tienden a obtener un mayor beneficio coronario con la inhibición de PCSK9^{136,160}.

Como hemos comentado anteriormente, existe una página web (<https://www.lpaclinicalguidance.com>) en la que se puede calcular el riesgo de ECV de por vida, incluyendo los factores de riesgo clásicos y la concentración de Lp(a). Además, en esa misma página se puede estimar cuánto puede mejorar dicho riesgo para descensos concretos de c-LDL y/o presión arterial sistólica.

Por último, además de intervenir sobre los factores de riesgo en los sujetos con Lp(a) elevada podría ser interesante disminuir su riesgo trombotico con tratamiento antiagregante. En el estudio ASPREE se evaluó la utilidad de 100 mg/día de aspirina frente a placebo en 19.000 sujetos mayores de 70 años en prevención primaria con resultado negativo tras 5 años de seguimiento. En casi 13.000 de estos sujetos se determinó el polimorfismo rs3798220, cuyo alelo C se asoció a concentraciones elevadas de Lp(a) y a un aumento de la incidencia de ECV en el grupo placebo. Al comparar la incidencia de ECV en los portadores de dicho alelo, aquellos que recibieron aspirina tuvieron una disminución significativa de ECV comparados con el grupo placebo¹⁶¹. Por lo tanto, a la espera de ensayos clínicos que confirmen estos datos, los resultados de este estudio

observacional sugerirían que los sujetos en prevención primaria con Lp(a) elevada podrían beneficiarse del tratamiento preventivo con aspirina.

Conclusiones

- Este consenso de la SEA se realiza dadas las evidencias cada vez más intensas que asocian a la Lp(a) con el riesgo CV, especialmente a partir de los dinteles de 100 y 200 nmol/l o 50 y 100 mg/dl.
- Es fundamental avanzar hacia una uniformidad en la determinación de la Lp(a), tanto en metodología como en unidades de medida.
- La Lp(a) tiende a mantenerse por regla general en una concentración similar a lo largo del tiempo y la mayor parte está condicionada genéticamente, por lo que las actuaciones sobre el estilo de vida tienen un impacto leve sobre su concentración.
- Dada su estabilidad en el tiempo, la SEA sugiere la determinación universal de Lp(a) una vez en la vida coincidiendo con la primera determinación bioquímica donde se incluya el perfil lipídico.
- La SEA recomienda determinar la Lp(a) de manera inmediata si no se ha realizado nunca, en presencia de ECV, estenosis aórtica, hipercolesterolemia familiar, existencia de familiares de primer grado con Lp(a) elevada o con ECV precoz de causa incierta, o en pacientes con pobre respuesta hipolipemiente al tratamiento con estatinas.
- Se recomienda la repetir la determinación de Lp(a) en casos específicos (ver recomendaciones en el apartado correspondiente)
- A falta de ensayos clínicos específicos sobre reducción de Lp(a) y eventos cardiovasculares, toda la evidencia actual indica que la Lp(a) puede ser el actor más importante aparecido en el campo de la lipidología en los últimos 50 años.
- La SEA recomienda la adaptación del esfuerzo terapéutico a la concentración de Lp(a) en todos los pacientes.
- La aparición de calculadoras de riesgo que incluyen la Lp(a), como la que existe en <https://www.lpaclinicalguidance.com>, puede ser de ayuda para el profesional sanitario en la estimación del riesgo global del RCV.
- En este mismo documento se ofrecen unas tablas para la reevaluación del riesgo CV adaptándolas a la concentración de Lp(a).
- El único grupo farmacológico que ha demostrado hasta la fecha cierto poder terapéutico para reducir la Lp(a) son los iPCSK9.
- El presente documento contiene también una tabla para consultar la intensificación del tratamiento sobre el c-LDL para contrarrestar el efecto de la Lp(a) elevada.
- Los resultados de estudios clínicos de reducción de Lp(a) en prevención de la ECV podrá variar la posición de la SEA.

Conflicto de intereses

El Dr. Delgado-Lista F.J. ha recibido honorarios por conferencias, eventos educativos y soporte para reuniones por Amgen, Novartis, Ferrer, Laboratorios Dr. Esteve, Menarini, Novo-Nordisk, Sanofi, MSD, Servier, Astra-Zeneca y Mylan.

El Dr. Mostaza J.M. ha recibido honorarios de consultoría, por experto testimonio, por conferencias, Advisory Boards, presentaciones, manuscrito o eventos educativos de Almirall, Alter, Amgen, Daiichi-Sankyo, Ferrer, Novartis, Sanofi, Servier, Viatris y Ultragenix.

La Dra. Arrobas-Velilla T. ha recibido honorarios de consultoría por Amgen, Sanofi, Amarin, Daiichi y Novartis; por conferencias, presentaciones, manuscrito o eventos educativos y reuniones por Amgen, Sanofi, Mylan, Sevier, Amarin, Amryt, Daiichi y Novartis.

El Dr. Blanco Vaca J. ha recibido honorarios por conferencias de Daiichi-Sankyo y European Atherosclerosis Society, y apoyo económico para organización de cursos de Amarin, Daiichi-Sankyo, MSD, Novartis y Sanofi.

El Dr. Masana L. ha recibido honorarios por conferencias o trabajo de consultoría de Amarin, Amryt, Daiichi-Sankyo, Novartis, MSD, Sanofi, Servier, Ferrer y Ultragenix.

El Dr. Pedro-Botet J. ha recibido honorarios de consultoría, por experto testimonio, por conferencias, Advisory Boards, presentaciones, manuscrito o eventos educativos, soporte para reuniones por Amarin, Amgen, Daiichi-Sankyo, Esteve, Ferrer, MSD, Novartis, Sanofi y Viatris.

El Dr. Perez-Martinez P. ha recibido honorarios por conferencias, presentaciones, o eventos educativos y reuniones por Ferrer, Novo-Nordisk, Amgen, Daiichi Sankyo, Esteve y Viatris.

El Dr. Civeira F. ha recibido honorarios por conferencias y Advisory Boards de Amgen, Sanofi, Novartis y Ferrer

El Dr. Cuende Melero J.I. ha recibido honorarios de consultoría, por experto testimonio, por conferencias, Advisory Boards, presentaciones, manuscrito, eventos educativos, soporte para reuniones o contratos de por MSD, Daiichi-Sankyo, Sanofi, Bayer y Almirall.

El Dr. Gómez Barrado J.J. ha recibido honorarios de consultoría, por experto testimonio, por conferencias, Advisory Boards, presentaciones, manuscrito o eventos educativos, soporte para reuniones por Amarin, Amgen, Novartis, Ferrer, Daiichi-Sankyo y Sanofi.

El Dr. Lahoz C. ha recibido honorarios de consultoría, por experto testimonio, por conferencias, Advisory Boards, presentaciones, manuscrito o eventos educativos, soporte para reuniones por Amarin, Alter, Novartis, Daiichi-Sankyo y Sanofi.

El Dr. Pintó X. ha recibido honorarios de consultoría, por experto testimonio, por conferencias, Advisory Boards, presentaciones, manuscrito o eventos educativos, soporte para reuniones de Akcea, Almirall, Amarin, Amgen, Daiichi-Sankyo, Ferrer, Menarini, Novartis, Organon, Sanofi, Sobi y Viatris.

El Dr. Suarez Tembra M. ha recibido honorarios por conferencias de Laboratorios Servier y Daichi, y ayuda para asistencia a congresos de Amgen, Servier, Daichi y Alter.

El Dr. Lopez-Miranda J. ha recibido honorarios de consultoría por Amgen y Sanofi, y por conferencias, presentaciones, manuscrito o eventos educativos y reuniones por Amgen, Sanofi, Novartis, Laboratorios Dr. Esteve y Laboratorios Ferrer.

El Dr. Guijarro C. ha recibido honorarios de consultoría, por conferencias, Advisory Boards, presentaciones, manuscrito o eventos educativos, por Amarin, Amgen, Daiichi-Sankyo, Ferrer, Novartis, MSD, Sanofi y Servier.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2024.03.002>.

Bibliografía

1. Berg K. A New Serum Type System in Man-The Lp System. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1963;59:369–82.
2. Berg K, Dahlen G, Frick MH. Lp(a) lipoprotein and pre-beta1-lipoprotein in patients with coronary heart disease. *Clin Genet.* 1974;6:230–5.
3. Berg K, Mohr J. Genetics of the Lp System. *Acta Genet Stat Med.* 1963;13:349–60.
4. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, Duell PB, Hefron SP, Kamstrup PR, et al. Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022;42:e48–60.
5. Blanco-Vaca F, Gaubatz JW, Bren N, Kottke BA, Morrisett JD, Guevara J Jr. Identification and quantification of apolipoproteins in addition to apo[a] and apo B-100 in human lipoprotein[a]. *Chem Phys Lipids.* 1994;67–68:35–42.
6. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature.* 1987;330:132–7.
7. Kraft HG, Lingenhel A, Kochl S, Hoppichler F, Kronenberg F, Abe A, et al. Apolipoprotein(a) kringle IV repeat number predicts risk for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:713–9.
8. Koschinsky ML, Marcovina SM. Structure-function relationships in apolipoprotein(a): Insights into lipoprotein(a) assembly and pathogenicity. *Curr Opin Lipidol.* 2004;15:167–74.
9. Mooser V, Marcovina SM, White AL, Hobbs HH. Kringle-containing fragments of apolipoprotein(a) circulate in human plasma and are excreted into the urine. *J Clin Invest.* 1996;98:2414–24.
10. Lopez S, Buil A, Ordonez J, Souto JC, Almasy L, Lathrop M, et al. Genome-wide linkage analysis for identifying quantitative trait loci involved in the regulation of lipoprotein a (Lpa) levels. *Eur J Hum Genet.* 2008;16:1372–9.
11. 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.
12. Mack S, Coassin S, Rueedi R, Yousri NA, Seppala I, Gieger C, et al. A genome-wide association meta-analysis on lipoprotein (a) concentrations adjusted for apolipoprotein (a) isoforms. *J Lipid Res.* 2017;58:1834–44.
13. Coassin S, Kronenberg F. Lipoprotein(a) beyond the kringle IV repeat polymorphism: The complexity of genetic variation in the LPA gene. *Atherosclerosis.* 2022;349:17–35.
14. Ramos-Caceres M, Lamiquiz-Moneo I, Cenarro A, Calmarza P, Marco-Benedi V, Bea AM, et al. Triglyceride Metabolism Modifies Lipoprotein(a) Plasma Concentration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107:e3594–602.
15. Hopewell JC, Haynes R, Baigent C. The role of lipoprotein (a) in chronic kidney disease. *J Lipid Res.* 2018;59:577–85.
16. Missala I, Kassner U, Steinhagen-Thiessen E. A Systematic Literature Review of the Association of Lipoprotein(a) and Autoimmune Diseases and Atherosclerosis. *Int J Rheumatol.* 2012;2012:480784.

17. Mooser V, Berger MM, Tappy L, Cayeux C, Marcovina SM, Darioli R, et al. Major reduction in plasma Lp(a) levels during sepsis and burns. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1137–42.
18. Langsted A, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a): Is it more, less or equal to LDL as a causal factor for cardiovascular disease and mortality? *Curr Opin Lipidol.* 2020;31:125–31.
19. Nielsen LB. Atherogenicity of lipoprotein(a) and oxidized low density lipoprotein: Insight from in vivo studies of arterial wall influx, degradation and efflux. *Atherosclerosis.* 1999;143:229–43.
20. Kaiser Y, Daghem M, Tzolos E, Meah MN, Doris MK, Moss AJ, et al. Association of Lipoprotein(a) With Atherosclerotic Plaque Progression. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:223–33.
21. van der Valk FM, Bekkering S, Kroon J, Yeang C, Van den Bossche J, van Buul JD, et al. Oxidized Phospholipids on Lipoprotein(a) Elicit Arterial Wall Inflammation and an Inflammatory Monocyte Response in Humans. *Circulation.* 2016;134:611–24.
22. Boffa MB, Marar TT, Yeang C, Viney NJ, Xia S, Witztum JL, et al. Potent reduction of plasma lipoprotein (a) with an antisense oligonucleotide in human subjects does not affect ex vivo fibrinolysis. *J Lipid Res.* 2019;60:2082–9.
23. Helgadóttir A, Gretarsdóttir S, Thorleifsson G, Holm H, Patel RS, Gudnason T, et al. Apolipoprotein(a) genetic sequence variants associated with systemic atherosclerosis and coronary atherosclerotic burden but not with venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:722–9.
24. Ward NC, Watts GF, Bishop W, Colquhoun D, Hamilton-Craig C, Hare DL, et al. Australian Atherosclerosis Society Position Statement on Lipoprotein(a): Clinical and Implementation Recommendations. *Heart Lung Circ.* 2023;32:287–96.
25. Marcovina SM, Albers JJ, Gabel B, Koschinsky ML, Gaur VP. Effect of the number of apolipoprotein(a) kringle 4 domains on immunochemical measurements of lipoprotein(a). *Clin Chem.* 1995;41:246–55.
26. Contois JH, Nguyen RA, Albert AL. Lipoprotein(a) particle number assay without error from apolipoprotein(a) size isoforms. *Clin Chim Acta.* 2020;505:119–24.
27. Gaubatz JW, Hoogeveen RC, Hoffman AS, Ghazzaly KG, Pownall HJ, Guevara J Jr, et al. Isolation, quantitation, and characterization of a stable complex formed by Lp[a] binding to triglyceride-rich lipoproteins. *J Lipid Res.* 2001;42:2058–68.
28. Ward NC, Kostner KM, Sullivan DR, Nestel P, Watts GF. Molecular Population, and Clinical Aspects of Lipoprotein(a): A Bridge Too Far? *J Clin Med.* 2019;8.
29. Tsimikas S, Fazio S, Viney NJ, Xia S, Witztum JL, Marcovina SM. Relationship of lipoprotein(a) molar concentrations and mass according to lipoprotein(a) thresholds and apolipoprotein(a) isoform size. *J Clin Lipidol.* 2018;12:1313–23.
30. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: Recent advances and future directions. *Clin Chem.* 2003;49:1785–96.
31. Schrnagl H, Stojakovic T, Dieplinger B, Dieplinger H, Erhart G, Kostner GM, et al. Comparison of lipoprotein (a) serum concentrations measured by six commercially available immunoassays. *Atherosclerosis.* 2019;289:206–13.
32. Marcovina SM, Albers JJ. Lipoprotein (a) measurements for clinical application. *J Lipid Res.* 2016;57:526–37.
33. Xiong Z, Wahlqvist ML, Biegler B, Balazs ND, Buynder PV, Wattanapenpaiboon N. Plasma lipoprotein (a) concentrations and apolipoprotein (a) phenotypes in an Aboriginal population from Western Australia. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2000;9:235–40.
34. Cobbaert CM, Althaus H, Begcevic Brkovic I, Ceglarek U, Coassin S, Delatour V, et al., Towards an SI-Traceable Reference Measurement System for Seven Serum Apolipoproteins Using Bottom-Up Quantitative Proteomics: Conceptual Approach Enabled by Cross-Disciplinary/Cross-Sector Collaboration. *Clin Chem.* 2021;67:478–89.
35. Dikaos I, Althaus H, Angles-Cano E, Ceglarek U, Coassin S, Cobbaert CM, et al. Commutability Assessment of Candidate Reference Materials for Lipoprotein(a) by Comparison of a MS-based Candidate Reference Measurement Procedure with Immunoassays. *Clin Chem.* 2023;69:262–72.
36. Ruhaak LR, Romijn F, Begcevic Brkovic I, Kuklenyik Z, Dittrich J, Ceglarek U, et al. Development of an LC-MRM-MS-Based Candidate Reference Measurement Procedure for Standardization of Serum Apolipoprotein (a) Tests. *Clin Chem.* 2023;69:251–61.
37. Kronenberg F. Lipoprotein(a) measurement issues: Are we making a mountain out of a molehill? *Atherosclerosis.* 2022;349:123–35.
38. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG. Consensus and guidelines on lipoprotein(a) - seeing the forest through the trees. *Curr Opin Lipidol.* 2022;33:342–52.
39. Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease. *Clin Chem.* 2021;67:154–66.
40. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1146–56.
41. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) and high risk of mortality. *Eur Heart J.* 2019;40:2760–70.
42. Emerging Risk Factors C, Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA.* 2009;302:412–23.
43. Virani SS, Brautbar A, Davis BC, Nambi V, Hoogeveen RC, Sharrett AR, et al. Associations between lipoprotein(a) levels and cardiovascular outcomes in black and white subjects: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation.* 2012;125:241–9.
44. Patel AP, Wang M, Pirruccello JP, Ellinor PT, Ng K, Kathiresan S, et al. Lp(a) (Lipoprotein[a]) Concentrations and Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From a Large National Biobank. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41:465–74.
45. Langsted A, Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolaemia: A prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:577–87.
46. Boffa MB, Stranges S, Klar N, Moriarty PM, Watts GF, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) and secondary prevention of atherothrombotic events: A critical appraisal. *J Clin Lipidol.* 2018;12:1358–66.
47. Madsen CM, Kamstrup PR, Langsted A, Varbo A, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a)-Lowering by 50 mg/dl (105 nmol/l) May Be Needed to Reduce Cardiovascular Disease 20% in Secondary Prevention: A Population-Based Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40:255–66.
48. O'Donoghue ML, Morrow DA, Tsimikas S, Sloan S, Ren AF, Hoffman EB, et al. Lipoprotein(a) for risk assessment in patients with established coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:520–7.
49. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med.* 2009;361:2518–28.
50. Ferreira-Gonzalez I, Pinar-Sopena J, Ribera A, Marsal JR, Cascant P, Gonzalez-Alujas T, et al. Prevalence of calcific aortic valve disease in the elderly and associated risk factors: A population-based study in a Mediterranean area. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20:1022–30.
51. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, et al. A randomized trial of intensive

- lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2005;352:2389–97.
52. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008;359:1343–56.
53. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM, et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2013;368:503–12.
54. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:470–7.
55. Guddeti RR, Patil S, Ahmed A, Sharma A, Aboeata A, Lavie CJ, et al. Lipoprotein(a) and calcific aortic valve stenosis: A systematic review. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63:496–502.
56. Kaiser Y, Singh SS, Zheng KH, Verbeek R, Kavousi M, Pinto SJ, et al. Lipoprotein(a) is robustly associated with aortic valve calcium. *Heart*. 2021;107:1422–8.
57. Bergmark BA, O'Donoghue ML, Murphy SA, Kuder JF, Ezhov MV, Ceska R, et al. An Exploratory Analysis of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibition and Aortic Stenosis in the FOURIER Trial. *JAMA Cardiol*. 2020;5:709–13.
58. Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Elevated Lipoprotein(a) Levels, LPA Risk Genotypes, and Increased Risk of Heart Failure in the General Population. *JACC Heart Fail*. 2016;4:78–87.
59. Mohammadi-Shemirani P, Chong M, Narula S, Perrot N, Conen D, Roberts JD, et al. Elevated Lipoprotein(a) and Risk of Atrial Fibrillation: An Observational and Mendelian Randomization Study. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:1579–90.
60. Langsted A, Nordestgaard BG, Kamstrup PR. Elevated Lipoprotein(a) and Risk of Ischemic Stroke. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:54–66.
61. Nave AH, Lange KS, Leonards CO, Siegerink B, Doehner W, Landmesser U, et al. Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic stroke: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2015;242:496–503.
62. Lange KS, Nave AH, Liman TG, Grittner U, Endres M, Ebinger M. Lipoprotein(a) Levels and Recurrent Vascular Events After First Ischemic Stroke. *Stroke*. 2017;48:36–42.
63. Xu J, Hao X, Zhan R, Jiang X, Jin A, Xue J, et al. Effect of Lipoprotein(a) on Stroke Recurrence Attenuates at Low LDL-C (Low-Density Lipoprotein) and Inflammation Levels. *Stroke*. 2022;53:2504–11.
64. Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Inflammatory, haemostatic, and rheological markers for incident peripheral arterial disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J*. 2007;28:354–62.
65. Tunstall-Pedoe H, Peters SAE, Woodward M, Struthers AD, Belch JFF. Twenty-Year Predictors of Peripheral Arterial Disease Compared With Coronary Heart Disease in the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005967.
66. Gurdasani D, Sjouke B, Tsimikas S, Hovingh GK, Luben RN, Wainwright NW, et al. Lipoprotein(a) and risk of coronary, cerebrovascular, and peripheral artery disease: The EPIC-Norfolk prospective population study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:3058–65.
67. Sanchez Munoz-Torrero JF, Rico-Martin S, Alvarez LR, Aguilar E, Alcalá JN, Monreal M, et al. Lipoprotein (a) levels and outcomes in stable outpatients with symptomatic artery disease. *Atherosclerosis*. 2018;276:10–4.
68. Masson W, Lobo M, Barbagelata L, Molinero G, Bluro I, Nogueira JP. Elevated lipoprotein (a) levels and risk of peripheral artery disease outcomes: A systematic review. *Vasc Med*. 2022;27:385–91.
69. Tmoyan NA, Afanasieva OI, Ezhov MV, Klesareva EA, Balakhonova TV, Pokrovsky SN. Lipoprotein(a), Immunity, and Inflammation in Polyvascular Atherosclerotic Disease. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2021;8:11.
70. Bonaca MP, Gutierrez JA, Cannon C, Giugliano R, Blazing M, Park JG, et al. Polyvascular disease, type 2 diabetes, and long-term vascular risk: A secondary analysis of the IMPROVE-IT trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:934–43.
71. Okubo R, Nakanishi R, Oka Y, Kojima Y, Matsumoto S, Aikawa H, et al. Predictive value of lipoprotein(a) for assessing the prevalence and severity of lower-extremity peripheral artery disease among patients with acute coronary syndrome. *Heart Vessels*. 2023;38:177–84.
72. Tomoi Y, Takahara M, Soga Y, Kodama K, Imada K, Hiramori S, et al. Impact of High Lipoprotein(a) Levels on Clinical Outcomes Following Peripheral Endovascular Therapy. *JACC Cardiovasc Interv*. 2022;15:1466–76.
73. Motawea KR, Elhalag RH, Rouzan SS, Talat NE, Reyad SM, Chebl P, et al. Association of aortic dissection and lipoprotein (a): A meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023;85:2896–905.
74. Lamina C, Ward NC. Lipoprotein (a) and diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2022;349:63–71.
75. Gudbjartsson DF, Thorgerirsson G, Sulem P, Helgadóttir A, Gylfason A, Saemundsdóttir J, et al. Lipoprotein(a) Concentration and Risks of Cardiovascular Disease and Diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2982–94.
76. Mora S, Kamstrup PR, Rifai N, Nordestgaard BG, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein(a) and risk of type 2 diabetes. *Clin Chem*. 2010;56:1252–60.
77. Paige E, Masconi KL, Tsimikas S, Kronenberg F, Santer P, Weger S, et al. Lipoprotein(a) and incident type-2 diabetes: Results from the prospective Bruneck study and a meta-analysis of published literature. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16:38.
78. Lopez-Miranda J, Pinto X. Anti-PCSK9 antibodies in type 2 diabetes and secondary prevention of cardiovascular diseases [Article in Spanish]. *Clin Investig Arterioscler*. 2016;28 Suppl 2:S31–8.
79. Chen T, Wang Z, Xie J, Xiao S, Li W, Liu N. Efficacy and safety of PCSK9 inhibitors in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2023;33:1647–61.
80. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: Insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res*. 2016;57:1953–75.
81. Ooi EM, Ellis KL, Barrett PHR, Watts GF, Hung J, Beilby JP, et al. Lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) isoform size: Associations with angiographic extent and severity of coronary artery disease, and carotid artery plaque. *Atherosclerosis*. 2018;275:232–8.
82. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA*. 2009;301:2331–9.
83. Erqou S, Thompson A, Di Angelantonio E, Saleheen D, Kaptoge S, Marcovina S, et al. Apolipoprotein(a) isoforms and the risk of vascular disease: Systematic review of 40 studies involving 58,000 participants. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2160–7.
84. Wei WQ, Li X, Feng Q, Kubo M, Kullo IJ, Peissig PL, et al. LPA Variants Are Associated With Residual Cardiovascular Risk in Patients Receiving Statins. *Circulation*. 2018;138:1839–49.
85. Kyriakou T, Seedorf U, Goel A, Hopewell JC, Clarke R, Watkins H, et al. A common LPA null allele associates with lower lipoprotein(a) levels and coronary artery disease risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:2095–9.
86. Schachtel-Riess JF, Kheirikhah A, Gruneis R, Di Maio S, Schoenherr S, Streiter G, et al. Frequent LPA KIV-2 Variants Lower Lipoprotein(a) Concentrations and Protect Against Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:437–49.
87. Trinder M, Uddin MM, Finneran P, Aragam KG, Natarajan P. Clinical Utility of Lipoprotein(a) and LPA Genetic Risk Score in Risk Prediction of Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol*. 2020;6:1–9.

88. Zewinger S, Kleber ME, Tragante V, McCubrey RO, Schmidt AF, Direk K, et al. Relations between lipoprotein(a) concentrations, LPA genetic variants, and the risk of mortality in patients with established coronary heart disease: A molecular and genetic association study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:534–43.
89. Arsenault BJ, Boekholdt SM, Dube MP, Rheault 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.
90. Cairns BJ, Coffey S, Travis RC, Prendergast B, Green J, Engert JC, et al. A Replicated, Genome-Wide Significant Association of Aortic Stenosis With a Genetic Variant for Lipoprotein(a): Meta-Analysis of Published and Novel Data. *Circulation.* 2017;135:1181–3.
91. Chen HY, Dufresne L, Burr H, Ambikumar A, Yasui N, Luk K, et al. Association of LPA Variants With Aortic Stenosis: A Large-Scale Study Using Diagnostic and Procedural Codes From Electronic Health Records. *JAMA Cardiol.* 2018;3:18–23.
92. Pantelidis P, Oikonomou E, Lampsas S, Zakyntinos GE, Lysandrou A, Kalogeris K, et al. Lipoprotein(a) and calcific aortic valve disease initiation and progression: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Res.* 2023;119:1641–55.
93. Pan Y, Li H, Wang Y, Meng X, Wang Y. Causal Effect of Lp(a) [Lipoprotein(a)] Level on Ischemic Stroke and Alzheimer Disease: A Mendelian Randomization Study. *Stroke.* 2019;50:3532–9.
94. Emdin CA, Khera AV, Natarajan P, Klarin D, Won HH, Peloso GM, et al. Phenotypic Characterization of Genetically Lowered Human Lipoprotein(a) Levels. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:2761–72.
95. Klarin D, Lynch J, Aragam K, Chaffin M, Assimes TL, Huang J, et al. Genome-wide association study of peripheral artery disease in the Million Veteran Program. *Nat Med.* 2019;25:1274–9.
96. Volpato S, Vigna GB, McDermott MM, Cavalieri M, Maraldi C, Lauretani F, et al. Lipoprotein(a), inflammation, and peripheral arterial disease in a community-based sample of older men and women (the InCHIANTI study). *Am J Cardiol.* 2010;105:1825–30.
97. Tolbus A, Mortensen MB, Nielsen SF, Kamstrup PR, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Kringle IV. Type 2, Not Low Lipoprotein(a), as a Cause of Diabetes: A Novel Genetic Approach Using SNPs Associated Selectively with Lipoprotein(a) Concentrations or with Kringle IV Type 2 Repeats. *Clin Chem.* 2017;63:1866–76.
98. Sticchi E, Magi A, Kamstrup PR, Marcucci R, Prisco D, Martinelli I, et al. Apolipoprotein(a) Kringle-IV Type 2 Copy Number Variation Is Associated with Venous Thromboembolism. *PLoS One.* 2016;11:e0149427.
99. Arrobas Velilla T, Guijarro C, Campuzano Ruiz R, Rodriguez Pinero M, Valderrama Marcos JF, Perez Perez A, et al. Consensus document for lipid profile determination and reporting in Spanish clinical laboratories. What parameters should be included in a basic lipid profile? *Clin Investig Arterioscler.* 2023;35:91–100.
100. Cegla J, Neely RDG, France M, Ferns G, Byrne CD, Halcox J, et al. HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a): A call to action. *Atherosclerosis.* 2019;291:62–70.
101. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;139:e1082–143.
102. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41:111–88.
103. Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can J Cardiol.* 2021;37:1129–50.
104. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, Koschinsky ML, McNeal CJ, Nordestgaard BG, et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2019;13:374–92.
105. Kronenberg F. Measuring lipoprotein(a): Do it without ifs and buts. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29:766–8.
106. Trinder M, Paruchuri K, Haidermota S, Bernardo R, Zekavat SM, Gilliland T, et al. Repeat Measures of Lipoprotein(a) Molar Concentration and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:617–28.
107. Ascaso JF, Civeira F, Guijarro C, Lopez Miranda J, Masana L, Mostaza JM, et al. Indications of PCSK9 inhibitors in clinical practice. Recommendations of the Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA). *Clin Investig Arterioscler.* 2019;31:128–39.
108. Kronenberg F. Prediction of cardiovascular risk by Lp(a) concentrations or genetic variants within the LPA gene region. *Clin Res Cardiol Suppl.* 2019;14:5–12.
109. Schwartz GG, Ballantyne CM. Existing and emerging strategies to lower Lipoprotein(a). *Atherosclerosis.* 2022;349:110–22.
110. Ference TB, Ference CK. Lp(a) clinical guidance. 2021.
111. Willeit P, Kiechl S, Kronenberg F, Witztum JL, Santer P, Mayr M, et al. Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): Prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:851–60.
112. Verbeek R, Sandhu MS, Hovingh GK, Sjouke B, Wareham NJ, Zwinderman AH, et al. Lipoprotein(a) Improves Cardiovascular Risk Prediction Based on Established Risk Algorithms. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:1513–5.
113. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;140:e563–95.
114. Wang Z, Zhai X, Xue M, Cheng W, Hu H. Prognostic value of lipoprotein (a) level in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2019;18:150.
115. Albers JJ, Slee A, O'Brien KD, Robinson JG, Kashyap ML, Kwitrovich PO Jr, et al. Relationship of apolipoproteins A-1 and B, and lipoprotein(a) to cardiovascular outcomes: The AIM-HIGH trial (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes). *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1575–9.
116. Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, Simes J, Tonkin AM, Pedersen TR, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: Individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet.* 2018;392:1311–20.
117. Cook NR, Mora S, Ridker PM. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk Prediction Among Women. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:287–96.
118. van Wijk DF, Sjouke B, Figueroa A, Emami H, van der Valk FM, MacNabb MH, et al. Nonpharmacological lipoprotein apheresis reduces arterial inflammation in familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1418–26.
119. Delabays B, Marques-Vidal P, Kronenberg F, Waeber G, Vollenweider P, Vaucher J. Use of lipoprotein(a) for refining cardiovascular risk prediction in a low-risk population: The CoLaus/PsyCoLaus study. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28:e18–20.

120. NCT02791802. Effect of Lipoprotein(a) Elimination by Lipoprotein Apheresis on Cardiovascular Outcomes - Full Text View 2023.
121. Garcia-Rios A, Leon-Acuna A, Lopez-Miranda J, Perez-Martinez P. Lipoprotein (a) Management: Lifestyle and Hormones. *Curr Med Chem*. 2017;24:979–88.
122. Eraikhuemen N, Lazaridis D, Dutton MT. Emerging Pharmacotherapy to Reduce Elevated Lipoprotein(a) Plasma Levels. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2021;21:255–65.
123. Croyal M, Ouguerram K, Passard M, Ferchaud-Roucher V, Chetiveaux M, Billon-Crossouard S, et al. Effects of Extended-Release Nicotinic Acid on Apolipoprotein (a) Kinetics in Hypertriglyceridemic Patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35:2042–7.
124. Parish S, Hopewell JC, Hill MR, Marcovina S, Valdes-Marquez E, Haynes R, et al. Impact of Apolipoprotein(a) Isoform Size on Lipoprotein(a) Lowering in the HPS2-THRIVE Study. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11:e001696.
125. de Boer LM, Oorthuys AOJ, Wiegman A, Langendam MW, Kroon J, Spijker R, et al. Statin therapy and lipoprotein(a) levels: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29:779–92.
126. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: A single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2013;381:40–6.
127. Samaha FF, McKenney J, Bloedon LT, Sasiela WJ, Rader DJ. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein alone or with ezetimibe in patients with moderate hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5:497–505.
128. Awad K, Mikhailidis DP, Katsiki N, Muntner P, Banach M, Lipid, et al. Effect of Ezetimibe Monotherapy on Plasma Lipoprotein(a) Concentrations in Patients with Primary Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Drugs*. 2018;78:453–62.
129. Sahebkar A, Simental-Mendia LE, Pirro M, Banach M, Watts GF, Sirtori C, et al. Impact of ezetimibe on plasma lipoprotein(a) concentrations as monotherapy or in combination with statins: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2018;8:17887.
130. Thompson PD, Rubino J, Janik MJ, MacDougall DE, McBride SJ, Margulies JR, et al. Use of ETC-1002 to treat hypercholesterolemia in patients with statin intolerance. *J Clin Lipidol*. 2015;9:295–304.
131. Ridker PM, Lei L, Ray KK, Ballantyne CM, Bradwin G, Rifai N. Effects of bempedoic acid on CRP, IL-6, fibrinogen and lipoprotein(a) in patients with residual inflammatory risk: A secondary analysis of the CLEAR harmony trial. *J Clin Lipidol*. 2023;17:297–302.
132. Rubino J, MacDougall DE, Sterling LR, Kelly SE, McKenney JM, Lalwani ND. Lipid lowering with bempedoic acid added to a proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor therapy: A randomized, controlled trial. *J Clin Lipidol*. 2021;15:593–601.
133. Duarte Lau F, Giugliano RP. Lipoprotein(a) and its Significance in Cardiovascular Disease: A Review. *JAMA Cardiol*. 2022;7:760–9.
134. Farmakis I, Doundoulakis I, Pagiantza A, Zafeiropoulos S, Antza C, Karvounis H, et al. Lipoprotein(a) Reduction With Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2021;77:397–407.
135. Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, Bhatt DL, Diaz R, Edelberg JM, et al. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:133–44.
136. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2019;139:1483–92.
137. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382:1507–19.
138. Nicholls SJ, Ditmarsch M, Kastelein JJ, Rigby SP, Kling D, Curcio DL, et al. Lipid lowering effects of the CETP inhibitor obicetrapib in combination with high-intensity statins: A randomized phase 2 trial. *Nat Med*. 2022;28:1672–8.
139. Waldmann E, Parhofer KG. Lipoprotein apheresis to treat elevated lipoprotein (a). *J Lipid Res*. 2016;57:1751–7.
140. Khan TZ, Hsu LY, Arai AE, Rhodes S, Pottle A, Wage R, et al. Apheresis as novel treatment for refractory angina with raised lipoprotein(a): A randomized controlled cross-over trial. *Eur Heart J*. 2017;38:1561–9.
141. Tsimikas S, Moriarty PM, Stroes ES. Emerging RNA Therapeutics to Lower Blood Levels of Lp(a): JACC Focus Seminar 2/4. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1576–89.
142. Viney NJ, van Capelleve JC, Geary RS, Xia S, Tami JA, Yu RZ, et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): Two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet*. 2016;388:2239–53.
143. NCT04023552. Assessing the Impact of Lipoprotein (a) Lowering With Pelacarsen (TQJ230) on Major Cardiovascular Events in Patients With CVD 2023.
144. Koren MJ, Moriarty PM, Baum SJ, Neutel J, Hernandez-Illas M, Weintraub HS, et al. Preclinical development and phase 1 trial of a novel siRNA targeting lipoprotein(a). *Nat Med*. 2022;28:96–103.
145. O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, Lopez JAG, Lepor NE, Baum SJ, et al. Small Interfering RNA to Reduce Lipoprotein(a) in Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2022;387:1855–64.
146. NCT05581303. OLP(a)siran Trials of Cardiovascular Events and Lipoprotein(a) Reduction (OCEAN(a)) - Outcomes Trial 2023.
147. Nissen SE, Wolski K, Balog C, Swerdlow DJ, Scrimgeour AC, Rambaran C, et al. Single Ascending Dose Study of a Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a) Production in Individuals With Elevated Plasma Lipoprotein(a) Levels. *JAMA*. 2022;327:1679–87.
148. NCT04606602. Study to Investigate Safety, Tolerability, PK and PD Response of SLN360 in Subjects With Elevated Lipoprotein(a). 2023.
149. NCT05565742. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of LY3819469 in Adults With Elevated Lipoprotein(a) 2023.
150. Malick WA, Goonewardena SN, Koenig W, Rosenson RS. Clinical Trial Design for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies: JACC Focus Seminar 2/3. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81:1633–45.
151. Burgess S, Ference BA, Staley JR, Freitag DF, Mason AM, Nielsen SF, et al. Association of LPA Variants With Risk of Coronary Disease and the Implications for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA Cardiol*. 2018;3:619–27.
152. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: Current status. *Eur Heart J*. 2010;31:2844–53.
153. Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Real JT, Valdivielso P, et al. SEA 2024 Standards for Global Control of Cardiovascular Risk [Article in English, Spanish]. *Clin Investig Arterioscler*. 2024. S0214-9168(24)00017-2.
154. Arsenault BJ, Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and cardiovascular and valvular diseases: A genetic epidemiological perspective. *Atherosclerosis*. 2022;349:7–16.
155. Boronat M, Saavedra P, Perez-Martin N, Lopez-Madrado MJ, Rodriguez-Perez C, Novoa FJ. High levels of lipoprotein(a) are

- associated with a lower prevalence of diabetes with advancing age: Results of a cross-sectional epidemiological survey in Gran Canaria, Spain. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:81.
156. Arrobas Velilla T, Fabiani de la Iglesia J, Martín Pérez S, Calbo Caballos L, Gómez Barrado JJ, León Justel A. Lipoproteína (a) en una selección de hospitales de Andalucía y Extremadura. ¿Infradiagnosticada e infrautilizada? *Rev Esp Cardiol.* 2022;75:845–6.
157. Rubio-Serrano J, Ojesto AG, Fernández CS. Características clínicas asociadas a niveles elevados de lipoproteína(a) en pacientes atendidos por riesgo vascular. *Adv Lab Med.* 2023;4:402–7.
158. Ellis KL, Perez de Isla L, Alonso R, Fuentes F, Watts GF, Mata P. Value of Measuring Lipoprotein(a) During Cascade Testing for Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:1029–39.
159. Perrot N, Verbeek R, Sandhu M, Boekholdt SM, Hovingh GK, Wareham NJ, et al. Ideal cardiovascular health influences cardiovascular disease risk associated with high lipoprotein(a) levels and genotype: The EPIC-Norfolk prospective population study. *Atherosclerosis.* 2017;256:47–52.
160. Schwartz GG, Szarek M, Bittner VA, Diaz R, Goodman SG, Jukema JW, et al. Lipoprotein(a) and Benefit of PCSK9 Inhibition in Patients With Nominally Controlled LDL Cholesterol. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78:421–33.
161. Lacaze P, Bakshi A, Riaz M, Polekhina G, Owen A, Bhatia HS, et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Relation to Lipoprotein(a) Genotypes. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80:1287–98.