

DETERMINACIÓN DE LIPOPROTEÍNA A Y SU IMPLICACIÓN EN EL RIESGO CARDIOVASCULAR

- DIEGO PERALTA NAVARRO
- R1 DE ANÁLISIS CLÍNICOS EN HUB

ÍNDICE

1. Introducción

- **Lípidos y lipoproteínas**
- **Enfermedades cardiovasculares**

2. Lipoproteína A

- **Estructura**
- **Fisiopatología**

3. Lipoproteína A en la práctica clínica

4. Consideraciones prácticas y clínicas

5. Lipoproteína A en HUB

- **Métodos de determinación**
- **Casos clínicos**

6. Conclusiones

INTRODUCCIÓN



Funciones:

- Constituyentes esenciales de las membranas
- Precursores de hormonas y ácidos biliares
- Participan en el proceso de digestión de alimentos
- Fuente de energía



COMPUESTOS APOLARES



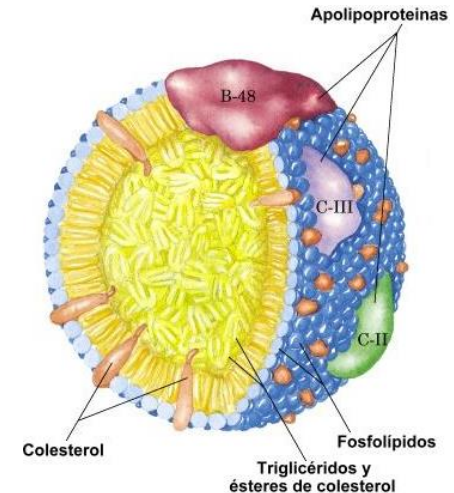
Sistema de transporte (Lipoproteínas)

Estructura

Parte interna (hidrofóbica): Colesterol esterificado y TG

Parte externa (hidrofílica): Fosfolípidos, colesterol y proteínas

Principales lipoproteínas: QM, VLDL, LDL, HDL



INTRODUCCIÓN

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

- Principal causa de muerte en el mundo (18 millones de personas)

- Personas con ECV { Tratamiento para reducir concentración LDL
Control factores de riesgo tradicionales

- Factores de riesgo residual (no tradicionales):

Lipoproteína A



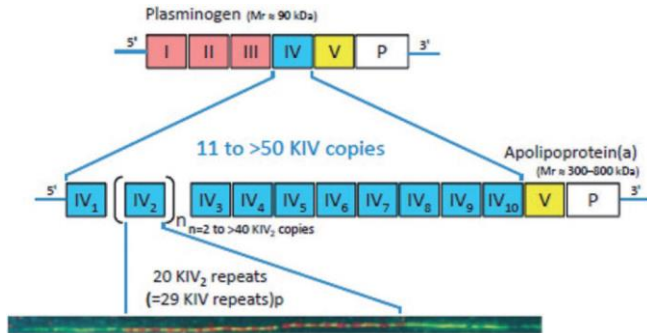
Incluida en las recomendaciones de las guías clínicas



LIPOPROTEÍNA A

ESTRUCTURA

- Similitud con LDL (tamaño, composición lipídica y presencia de apo B100)
- Diferencia ➡ Presencia de apo A (estructura similar al plasminógeno)



- Pérdida de los dominios KI, KII y KIII. Conservación KV
- Expansión de KIV ➡ KIV-2 presenta copias (2 - 40)
- El número de copias de KIV-2 está determinado genéticamente y establece el tamaño de apo A (multitud de isoformas)
- MAYOR número de copias ➡ MAYOR tamaño apo A ➡ MENOR concentración Lp A
 - Isoformas de bajo peso molecular (< 23 KIV-2) ➡ Concentración media: 100 nmol/L ó 40 mg/dL
 - Isoformas de alto peso molecular (> 23 KIV-2) ➡ Concentración media: 25 nmol/L ó 10 mg/dL

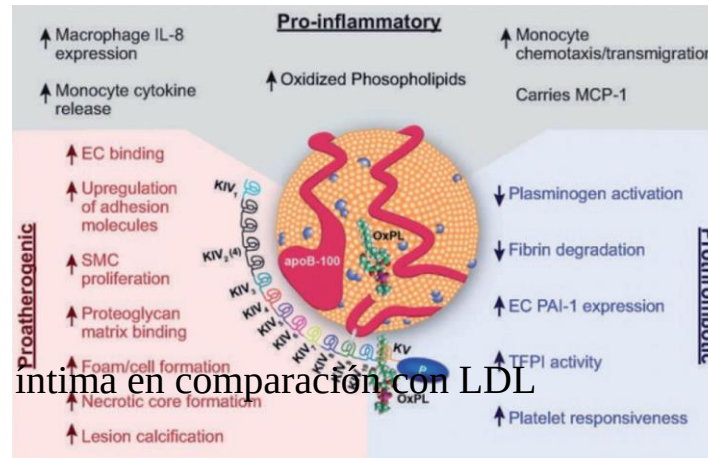
LIPOPROTEÍNA A

FISIOPATOLOGÍA

- Debido a su estructura tiene un papel activo en procesos relacionados con hemostasia y aterogénesis

Presencia de apo (a) ➡ Más aterogénica

- Unión más fácil a macrófagos
- Unión de fosfolípidos oxidados
- Reclutamiento de células inflamatorias
- Adhesión con mayor avidez a la capa



• Homología estructural plasminógeno y capacidad de unión a sus receptores

• Isoformas pequeñas apo (a), inhibidores de la fibrinólisis

• Estimula expresión de PAI-1, principal inhibidor del sistema fibrinolítico

- La fagocitosis de partículas de Lp(a) oxidadas transforma los macrófagos de la paredes arterial en células espumosas ➡ Liberación de citoquinas
Promueven adherencia de monocitos y su migración transendotelial

LIPOPROTEÍNA A EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

MÉTODOS DE DETERMINACIÓN

- Ensayos inmunoenzimáticos (ELISA), inmunturbidimétricos, nefelometría y fluorescencia

⚠ PROBLEMA: Estructura muy heterogénea ➡ Diversas isoformas

Uso de anticuerpos policlonales ➡ Reacción cruzada con KIV-2

Isoformas grandes ➡ Sobreestimación de la concentración

Isoformas pequeñas ➡ Subestimación de la concentración

CONSECUENCIA: La relación entre la concentración de Lp (a) y el riesgo ECV no es consistente

SOLUCIÓN: Ensayo ELISA con anticuerpos monoclonales

No afecta la variabilidad del tamaño de las isoforma de apo (a)

Relación positiva entre los valores de Lp (a) y ECV

LIPOPROTEÍNA A EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

MÉTODOS DE DETERMINACIÓN

DOCUMENTO DE COMISIÓN/GRUPO DE TRABAJO

Recomendaciones para la estandarización de la medida de lípidos y lipoproteínas. Recomendación (2018)

Juan Carlos Vella Ramírez*, Enrique Rodríguez García, Carlos Romero Román, Beatriz Candás Estébanez, María José Castro Castro, Teresa Arrobas Velilla, Pilar Calmarza Calmarza, Margarita Esteban Salán, Miguel Pocoví Mieras y José Puzo Foncillas

Aunque no existe un método definitivo para la medición de Lp(a), se ha **propuesto como de referencia por el grupo de trabajo para la estandarización de la Lp(a) de la IFCC, un método ELISA que utiliza un anticuerpo monoclonal específico contra el epítipo único presente en el KIV tipo 9 (mAb40)** que está consensuado como método propuesto de referencia para la preparación de material de referencia secundario³¹.

Para la medición de ambas apolipoproteínas en la rutina de los laboratorios clínicos **se recomienda emplear métodos inmunonefelométricos e inmunturbidimétricos**, que cumplan con los criterios que señalan la OMS y la IFCC^{1,19}.

Los métodos inmunonefelométricos, lo mismo que los inmunturbidimétricos, emplean anticuerpos anti-apo A1, anti-apo B y anti-Lp(a), y tienen análogos fundamentos para las tres determinaciones mencionadas, con pequeñas variaciones que tienen que ver con la forma de detección del complejo que sirve de base para el análisis, tal y como se expone en la **tabla 5**.

LIPOPROTEÍNA A EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

UNIDADES DE MEDIDA

- Tradicionalmente se ha expresado en unidades de masa (mg/dL)  Masa de toda la partícula

Se incluye el contenido de apo (a), apo B-100, colesterol, fosfolípidos, carbohidratos y TG.

METROLÓGICAMENTE INADECUADO

En los inmunoanálisis medimos contenido proteico de Lp (a)

NO medimos su contenido en lípidos y carbohidratos

UNIDADES DE MEDIDA: nmol/L

- Las unidades no deben convertirse entre sí 
 - Los factores de conversión dependen de las isoformas
 - El peso molecular de apo (a) presenta elevada variabilidad

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS Y CLÍNICAS

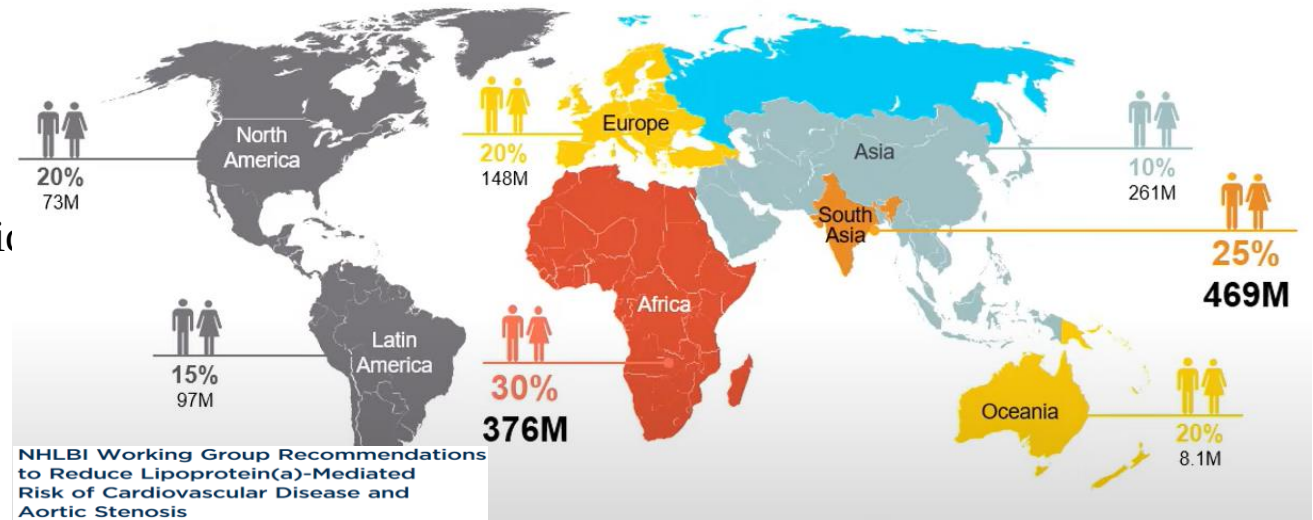
¿Por qué se deben medir los niveles de Lp (a)?

- Es un factor de riesgo determinado genéticamente
- Debido a su patrón de transmisión (autosómico dominante) ➡ Estrategia precoz de prevención
- Elevada prevalencia a nivel mundial

➡ 1,4 billones (18%)

➡ [Lp(a)] > 50 mg/dL

➡ África y sudeste asiático



CONSIDERACIONES PRÁCTICAS Y CLÍNICAS

¿En quiénes se deben medir los niveles de Lp (a)?

SOCIEDAD	RECOMENDACIONES DE CRIBADO
2018 AHA/ACC	Pacientes con historia personal o familiar de ECV prematura que no se explica por FR tradicionales
2019 NLA	Pacientes con historia personal o familiar de ECV prematura Pacientes con antecedentes familiares de Lp (a) elevada
2019 ESC/EAS	Cribado Universal: Medición Lp (a) al menos una vez en la vida Cribado selectivo: Pacientes con riesgo alto ECV, antecedentes familiares de ECV y/o Lp(a) elevada
2019 HEART UK	Pacientes con historia personal o familiar de ECV prematura / Familiar primer grado con Lp(a) > 200 nmol/L Pacientes con dislipemia genética (Hipercolesterolemia familiar, hipertrigliceridemia familiar, etc)
2021 CCS	Medir Lp (a) al menos una vez en la vida Individuos dentro de la categoría de riesgo intermedio en la escala Framingham (Evaluación RCV) Personas con antecedentes familiares de ECV prematura
2021 NSFA	Pacientes con alto riesgo ECV o antecedentes familiares ECV

AHA:American College of Cardiology

ACC:American Heart Association

NLA:National Lipid Association

ESC:European Society of Cardiology

EAS:European Atherosclerosis Society

CCS: Canadian Cardiovascular Society

NSFA: Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS Y CLÍNICAS

¿En quiénes se deben medir los niveles de Lp (a)?

- Sólo se necesita medir una vez en la vida ➡ Concentración viene determinada genéticamente
- Repetición {
 - Causa secundaria de elevación (ERC, enfermedad hepática, hipotiroidismo, diabetes, estado po
 - Determinar la respuesta a una intervención terapéutica

RECOMENDACIONES: No realizar determinación rutinaria

1. No hay evidencia de asociación directa entre reducción de Lp (a) y reducción de eventos cardiovasculares
2. Falta de métodos estandarizados para su determinación

¿Se debe repetir la determinación de Lp (a) en el tiempo?

- La variabilidad intraindividual es baja ➡ No es necesaria su reiteración en el tiempo
- Nuevos fármacos que disminuyen los niveles basales ➡ Posibilidad de nuevas recomendaciones

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS Y CLÍNICAS

¿Qué valores se consideran elevados?

- No hay consenso en el punto de corte para identificar un riesgo elevado de ECV
- Deberían establecerse rangos específicos en función de la etnia ➡ Variaciones en función de la raza

SOCIEDAD	PUNTO DE CORTE
2018 AHA/ACC	> 125 nmol/L (50 mg/dL)
2019 NLA	> 100 nmol/L
2019 ESC/EAS	> 430 nmol/L (180 mg/dL)
2019 HEART UK	Riesgo bajo: 32 - 90 nmol/L Riesgo medio: 90 - 200 nmol/L Riesgo alto: 200-400 nmol/L Riesgo muy alto: > 400 nmol/L
2021 CCS	> 100 nmol/L (50 mg/dL)
2021 NSFA	> 125 nmol/L (50 mg/dL)

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS Y CLÍNICAS

Recomendaciones a nivel nacional

Documento de consenso para la determinación e informe del perfil lipídico en laboratorios clínicos españoles

¿Qué parámetros debe incluir un perfil lipídico básico?☆

Teresa Arrobas Velilla^{a,◇}, Carlos Guijarro^{b,*,◇}, Raquel Campuzano Ruiz^{c,◇}, Manuel Rodríguez Piñero^d, José Francisco Valderrama Marcos^e, Antonio Pérez Pérez^f, Manuel Antonio Botana López^g, Ana Morais López^h, José Antonio García Donaireⁱ, Juan Carlos Obaya^j, Luis Castilla Guerra^k, Vicente Pallares Carratalá^l, Isabel Egocheaga Cabello^m, Mercedes Salgueira Lazoⁿ, María Mar Castellanos Rodrigo^o, José María Mostaza Prieto^p, Juan José Gómez Doblas^q y Antonio Buño Soto^r, en representación del Grupo Multidisciplinar de Trabajo de Lípidos y Riesgo Vascular^{◇◇}

PARÁMETRO	VALOR RECOMENDABLE	VALOR CRÍTICO
Lipoproteína A	< 50 mg /dL (< 105 nmol/L)	> 120 mg /dL

Se recomienda determinar Lp(a) una vez en la vida para estimación de riesgo vascular^{9,49–52}. Esta determinación es especialmente relevante en pacientes con ECV prematura, hipercolesterolemia familiar, pobre respuesta al tratamiento con estatinas, estenosis aórtica o eventos isquémicos recurrentes y obviamente en los familiares de pacientes con Lp(a) elevada.

Recomendación 8

Determinación de lipoproteína a [Lp(a)] una vez en la vida, salvo por el desarrollo de circunstancias que puedan implicar cambios importantes como síndrome nefrótico o tratamiento para reducción Lp(a). Las unidades de medida más apropiadas son los nmol/L

LIPOPROTEÍNA A EN HUB

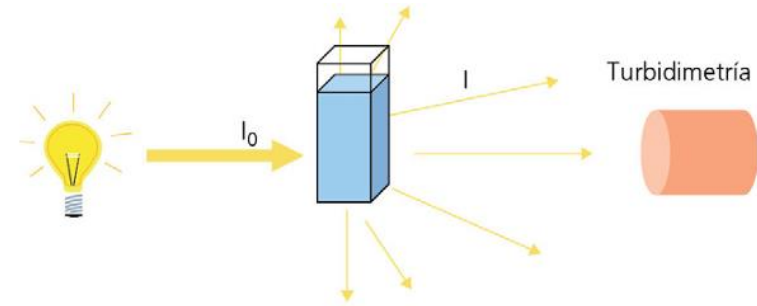
MÉTODO DE DETERMINACIÓN

- Ensayo inmunturbidimétrico

Reacción Lp(a) - anti-Lp(a)

Medición a 700nm

Rango de linealidad: 7 - 90 mg/dL



OTRAS OPCIONES

ELISA

- Reference Laboratory Concentración (nmol/L)
- Laboratorio Central Fotometría Concentración (nmol/L)

LIPOPROTEÍNA A EN HUB

Casos clínicos

Período: 1-10-2021 a 27-04-2023

Peticiones: 725

Pacientes: 679



Regla de exclusión

Pacientes con determinaciones repetidas: 35

CONCLUSIONES

- (i) La Lp(a) es una lipoproteína muy heterogénea debido al tamaño variable de apo (a), que está determinado genéticamente.
- (ii) El material de referencia concluye que las unidades de medida de Lp(a) deben ser nmol/L. Sin embargo, en la actualidad un elevado número de ensayos comerciales expresan su concentración en mg/dL, por lo que la determinación e interpretación de Lp(a) continúa siendo un reto.
- (iii) En la actualidad, sigue sin existir consenso entre las distintas Sociedades Científicas en cuanto al punto de corte y población diana en la que se deba medir esta lipoproteína.

NECESIDADES FUTURAS

- (i) Solucionar la estandarización de su medición en plasma/suero.
- (ii) Evaluar el riesgo aterotrombótico en las diferentes etnias.
- (iii) La inclusión de Lp(a) como un factor de riesgo independiente de ECV en los algoritmos de tratamiento existentes.
- (iv) Definir con precisión a quién tratar y con qué objetivos.

**GRACIAS POR VUESTRA
ATENCIÓN.**

