

# Consenso sobre la lipoproteína (a) de la Sociedad Española de Arteriosclerosis

## ¿Dónde nos hemos puesto de acuerdo?

Carlos Lahoz

Hospital Universitario La Paz - Carlos III

Madrid

Madrid 27 de febrero de 2025



# CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

[www.elsevier.es/arterio](http://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<sup>a,\*</sup>, Jose M. Mostaza<sup>b</sup>, Teresa Arrobas-Velilla<sup>c</sup>,  
Francisco Blanco-Vaca<sup>d</sup>, Luis Masana<sup>e</sup>, Juan Pedro-Botet<sup>f</sup>,  
Pablo Perez-Martinez<sup>a</sup>, Fernando Civeira<sup>g</sup>, Jose I. Cuende-Melero<sup>h</sup>,  
Jose J. Gomez-Barrado<sup>i</sup>, Carlos Lahoz<sup>j</sup>, Xavier Pintó<sup>k</sup>, Manuel Suarez-Tembra<sup>l</sup>,  
Jose Lopez-Miranda<sup>a,\*</sup> y Carlos Guisjarro<sup>m</sup>

Este artículo ha recibido

40085 Visitas

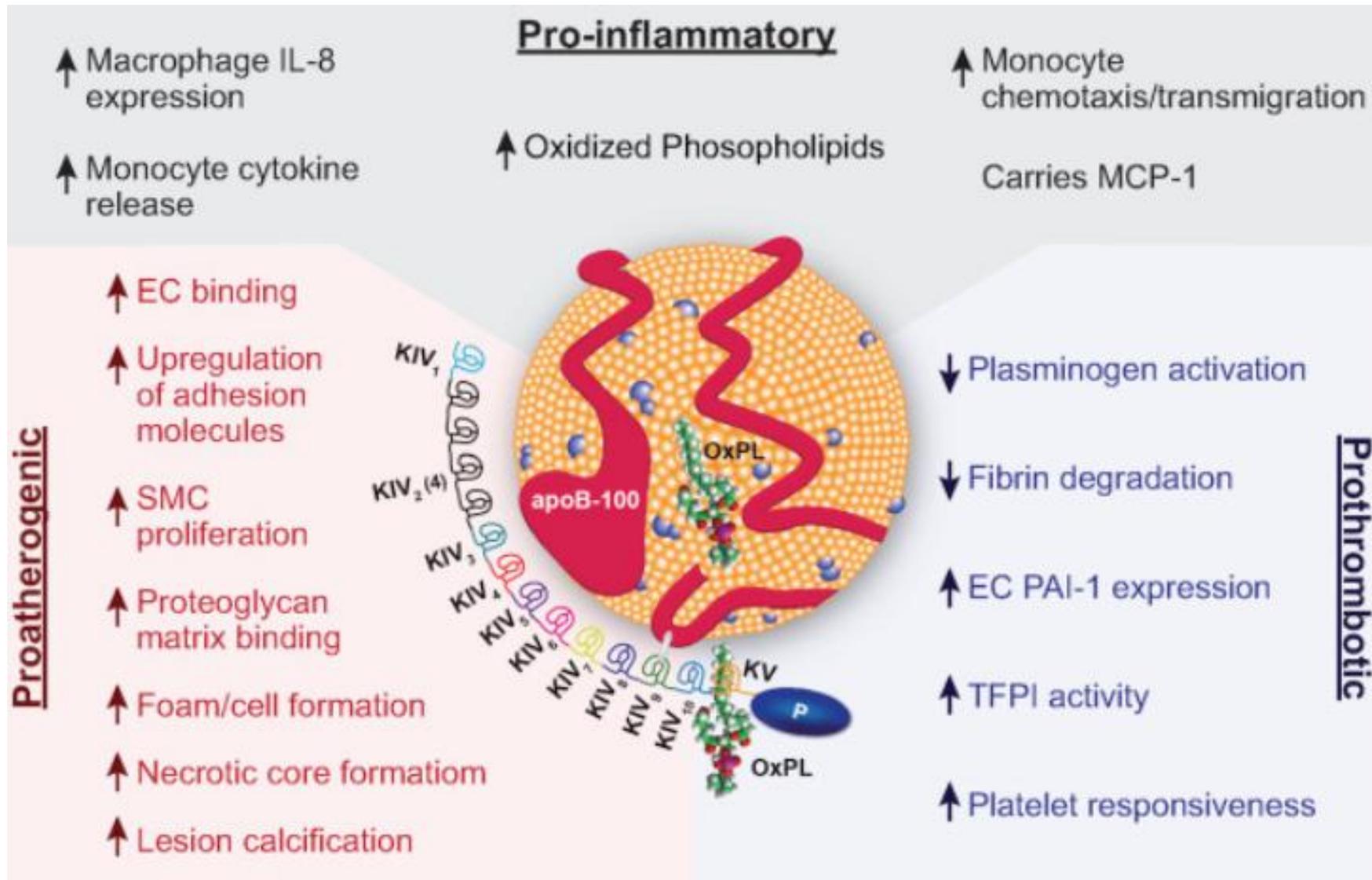
3 Citas

# Consenso sobre la Lp(a) de la SEA

---

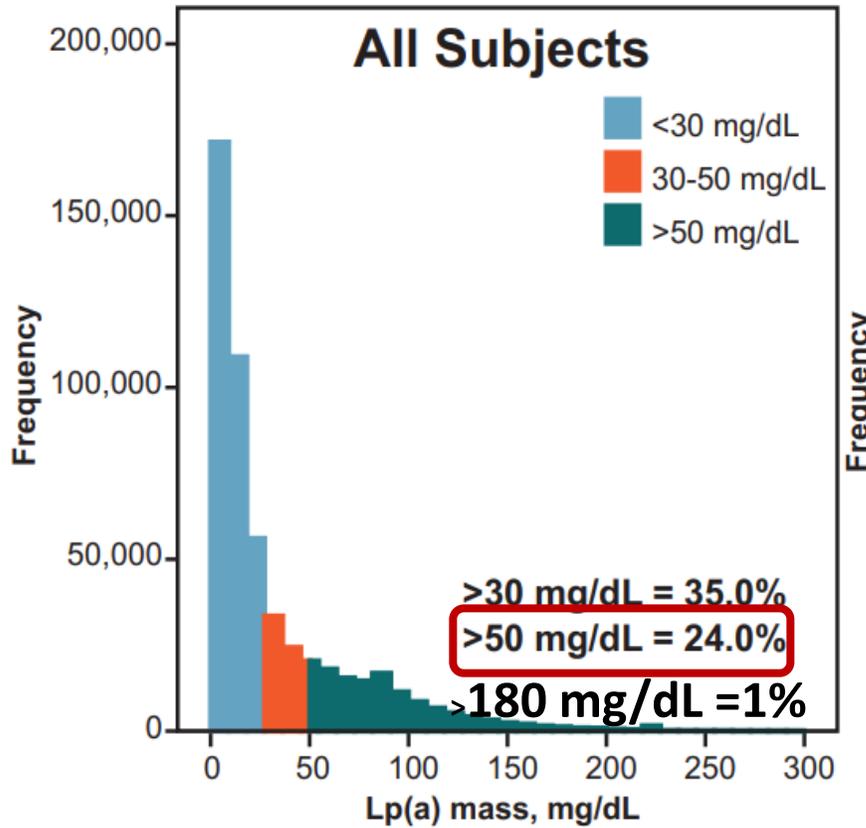
- Estructura de la Lp(a)
- Determinantes genéticos y ambientales
- Metodología de laboratorio
- Lp(a), ECV y estenosis aórtica
- Lp(a) y diabetes mellitus
- ¿A quien medir la Lp(a)?
- Papel de la Lp(a) en la estimación de riesgo
- Manejo del paciente con Lp(a) elevada

# Estructura y mecanismos patogénicos de la Lp(a)



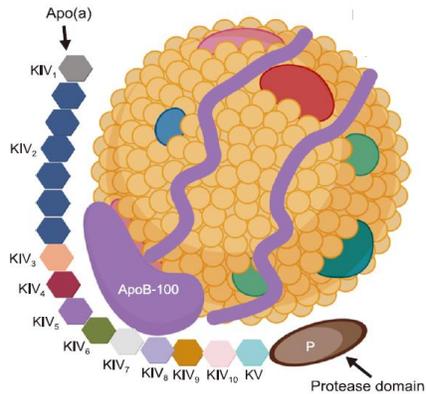
# Determinantes genéticos y ambientales

- Un 80-90% depende de la herencia codominante del gen de la LPA
- Relación inversa entre la longitud y la concentración



Condition/intervention	Effect on Lp(a) levels
<b>Lifestyle</b>	
Replacement of dietary saturated fat with carbohydrate or unsaturated fat <sup>32</sup>	~10%–15% increase
Low carbohydrate diet high in saturated fat <sup>33</sup>	~15% decrease
Fasting <sup>34</sup>	None
Physical activity <sup>35</sup>	None/minimal
<b>Hormones and related conditions</b>	
Hyperthyroidism <sup>36</sup>	Decrease; 20%–25% increase with thyrostatic treatment or radioactive iodine therapy
Hypothyroidism <sup>36</sup>	Increase; 5%–20% decrease with replacement therapy
Growth hormones <sup>37</sup>	2x increase with therapy
Endogenous sex hormones <sup>31</sup>	None/minimal
Pregnancy <sup>38,39</sup>	2x increase
Menopause <sup>31</sup>	None/minimal
Postmenopausal hormonal replacement therapy <sup>40</sup>	~25% decrease
Surgical or biochemical castration in males <sup>48</sup>	Small increase
Ovariectomy, oestrogen receptor antagonist <sup>49</sup>	Small increase
<b>Chronic kidney disease</b> <sup>41,42</sup>	
Nephrotic syndrome <sup>50,63</sup>	3–5 x increase (vs. control)
Peritoneal dialysis patients <sup>51</sup>	2x increase (vs. control)
Haemodialysis treatment and chronic kidney disease <sup>51,52,64</sup>	Increases in large apo(a) isoform carriers
Kidney transplantation <sup>43</sup>	~Normalization of levels
<b>Hepatic impairment</b> <sup>44,59</sup>	
Liver transplantation <sup>53</sup>	Changes of apo(a) isoform to that of the donor, with corresponding changes in Lp(a) levels
<b>Inflammation and related conditions</b> <sup>55,60</sup>	
Severe, life-threatening acute-phase conditions (sepsis, severe burns) <sup>46</sup>	Decrease
Several inflammatory conditions <sup>45</sup>	Increase
Tocilizumab (interleukin-6 inhibitor) <sup>47,51</sup>	~30%–40% decrease
Protease inhibitors or antiretroviral therapy <sup>56,57</sup>	Increase
Statins <sup>65–68</sup>	May slightly increase Lp(a) (but reports are heterogeneous)
Air pollution (fine particulate, PM2.5) <sup>58</sup>	Slight increase

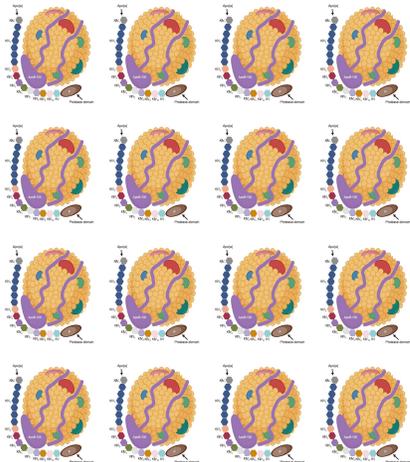
# Medición de la Lp(a)



Masa de la partícula de Lp(a) **mg/dL**

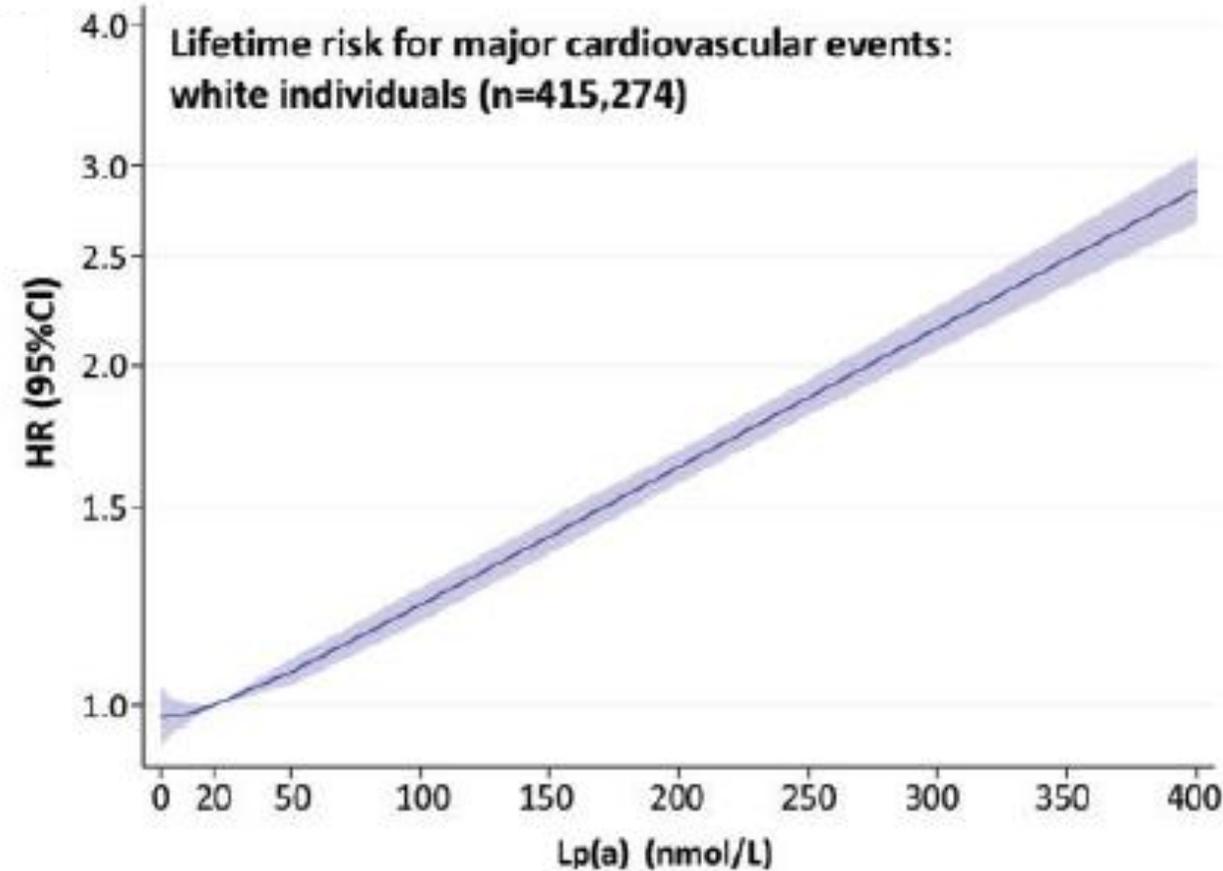
**mg/dL x 2-2,5 = nmol/L**

**Conversión poco exacta  
y solo orientativa**



Número de moléculas **nmol/L**

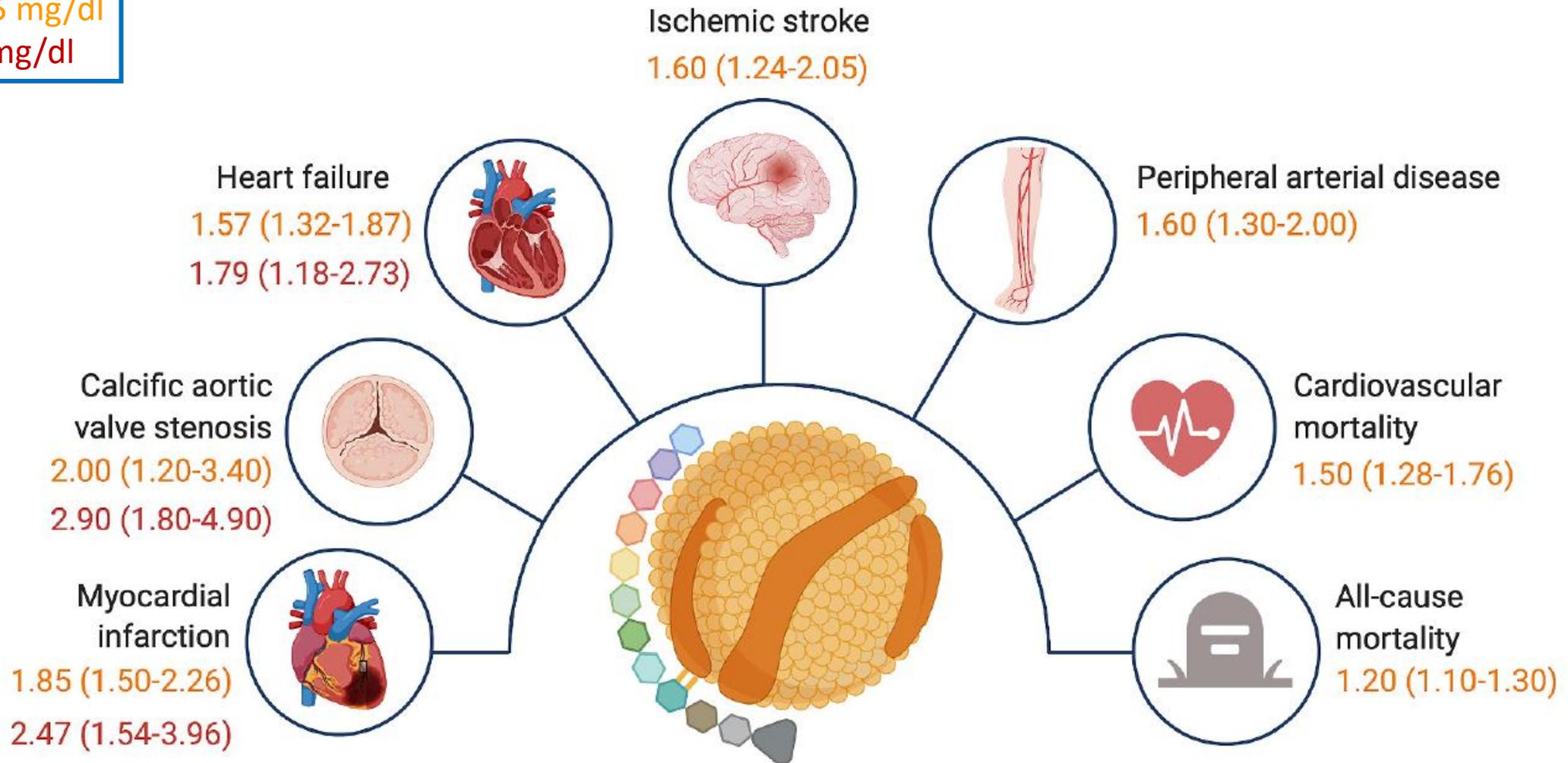
# Lp(a) y riesgo cardiovascular



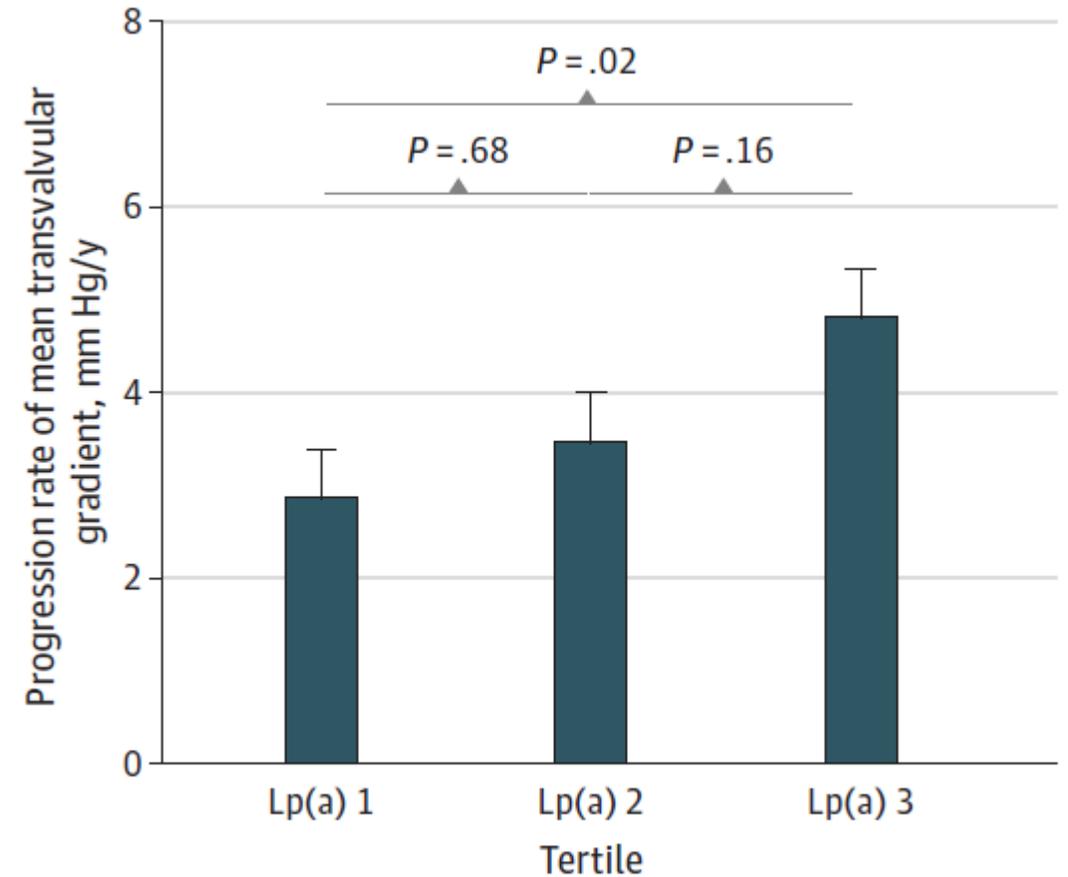
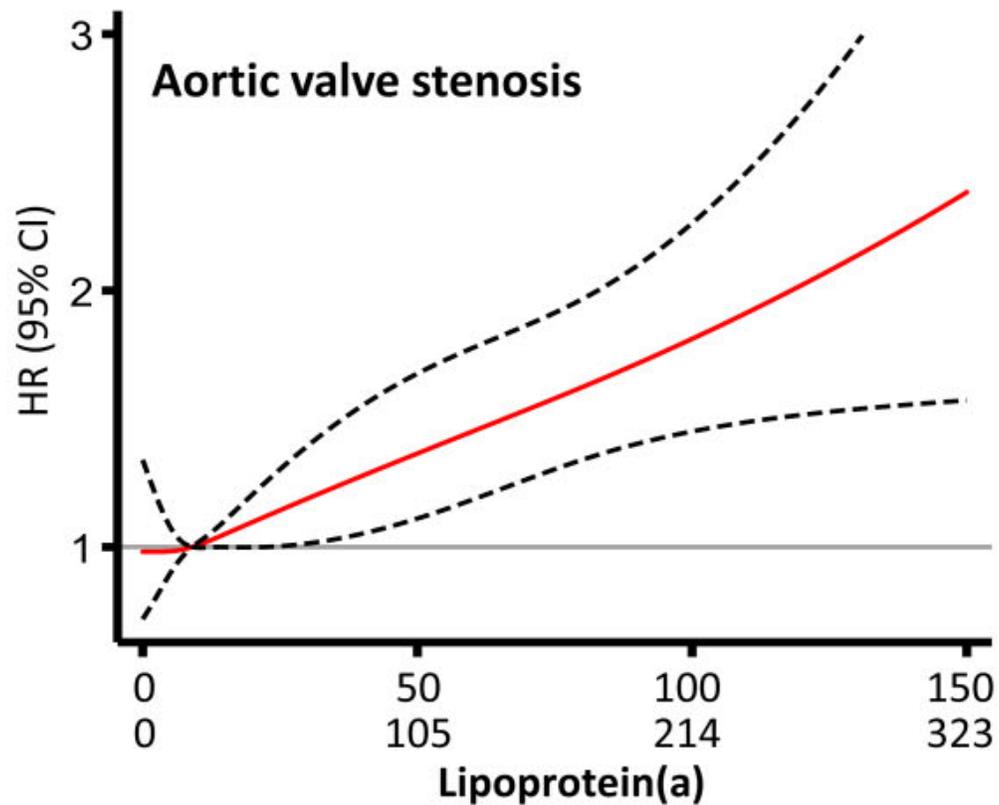
Kronenberg F. Eur Heart J 2022;33:925-46.

# Lp(a) elevada y riesgo de enfermedad cardiovascular

70-95 mg/dl  
>95 mg/dl



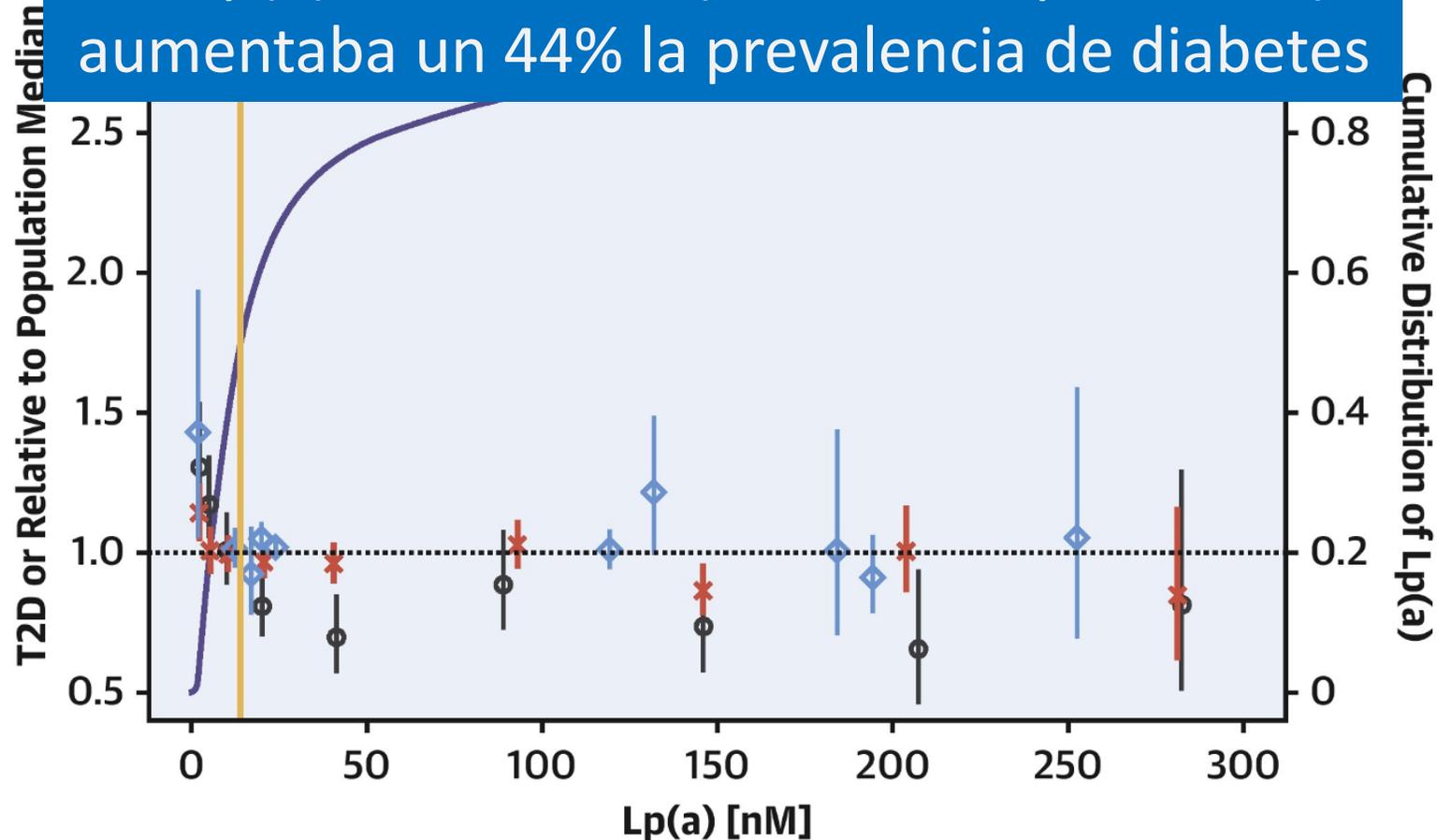
# Lp(a) y estenosis aórtica



# Lp(a) y riesgo de diabetes

N=143.087 islandeses con información genética

Una Lp(a) <3,5 nmol/l (<10% de la población) aumentaba un 44% la prevalencia de diabetes



# ¿A quien medir la Lp(a)?

---

- Historia familiar de ECV precoz
- Familiar de primer grado con Lp(a) elevada
- Pacientes con enfermedad CV, en especial si es precoz
- Estenosis aórtica (<65 años)
- HF heterocigota (probable o segura)
- Pobre respuesta a las estatinas
- Primera valoración del riesgo cardiovascular

Como recomendación general:

Hacer una determinación de Lp(a) a toda la población al menos una vez en la vida, haciéndola coincidir con la extracción para un perfil lipídico

# Riesgo estimado de ECV según Lp(a)

UK Biobank N=415.274

	Plasma Lp(a) Level				
Baseline ASCVD Risk (%) without Lp(a)	30 mg/dL (70 nmol/L)	50 mg/dL (115 nmol/L)	75mg/dL (175 nmol/L)	100 mg/dL (230 nmol/L)	150 mg/dL (350 nmol/L)
5	6.1% ( $\Delta=1.1\%$ )	7.0% ( $\Delta=2.0\%$ )	8.3% ( $\Delta=3.3\%$ )	9.8% ( $\Delta=4.8\%$ )	13.6% ( $\Delta=8.6\%$ )
10	12.2% ( $\Delta=2.2\%$ )	14.0% ( $\Delta=4.0\%$ )	16.5% ( $\Delta=6.5\%$ )	19.5% ( $\Delta=9.5\%$ )	27.2% ( $\Delta=17.2\%$ )
15	18.3% ( $\Delta=3.3\%$ )	20.9% ( $\Delta=5.9\%$ )	24.8% ( $\Delta=9.8\%$ )	29.3% ( $\Delta=14.3\%$ )	40.8% ( $\Delta=25.8\%$ )
20	24.4% ( $\Delta=4.4\%$ )	27.9% ( $\Delta=7.9\%$ )	33.0% ( $\Delta=13.0\%$ )	39.0% ( $\Delta=19.0\%$ )	54.5% ( $\Delta=34.5\%$ )
25	30.5% ( $\Delta=5.5\%$ )	34.9% ( $\Delta=9.9\%$ )	41.3% ( $\Delta=16.3\%$ )	48.8% ( $\Delta=23.8\%$ )	68.1% ( $\Delta=43.1\%$ )
	Baseline ASCVD Risk (%) including plasma Lp(a) levels				

Kronenberg F. Eur Heart J 2022;3:3.925-46.

# Reestimación del riesgo CV global con Lp(a)

Concentración de Lp(a) Coeficiente para punto central del intervalo		Exceso de riesgo por niveles de Lp(a)	Factor corrector aproximado del RV estimado (SCORE2)
nmol/L	mg/dL		
<100	< 50	Ninguno o leve	No corregir
101-200	50-100	Moderado	1.5
201-400	100-200	Alto	2
>400	>200	Muy alto	>3

# Calculadora del riesgo vascular con Lp(a)

**A** Enter your health information below

Cholesterol units:  mmol/L  mg/dL

Sex:  Male  Female

Age (ages 30-75):

Cholesterol: Total Cholesterol (mg/dL) (range 135 - 300):   
LDL Cholesterol (mg/dL) (range 80 - 200):   
HDL Cholesterol (mg/dL) (range 25 - 100):   
Systolic Blood Pressure (mmHg) (range 90 - 200):   
Are you taking a medicine to lower blood pressure?:  No  Yes

Height units:  cm  in

Weight units:  kg  lbs

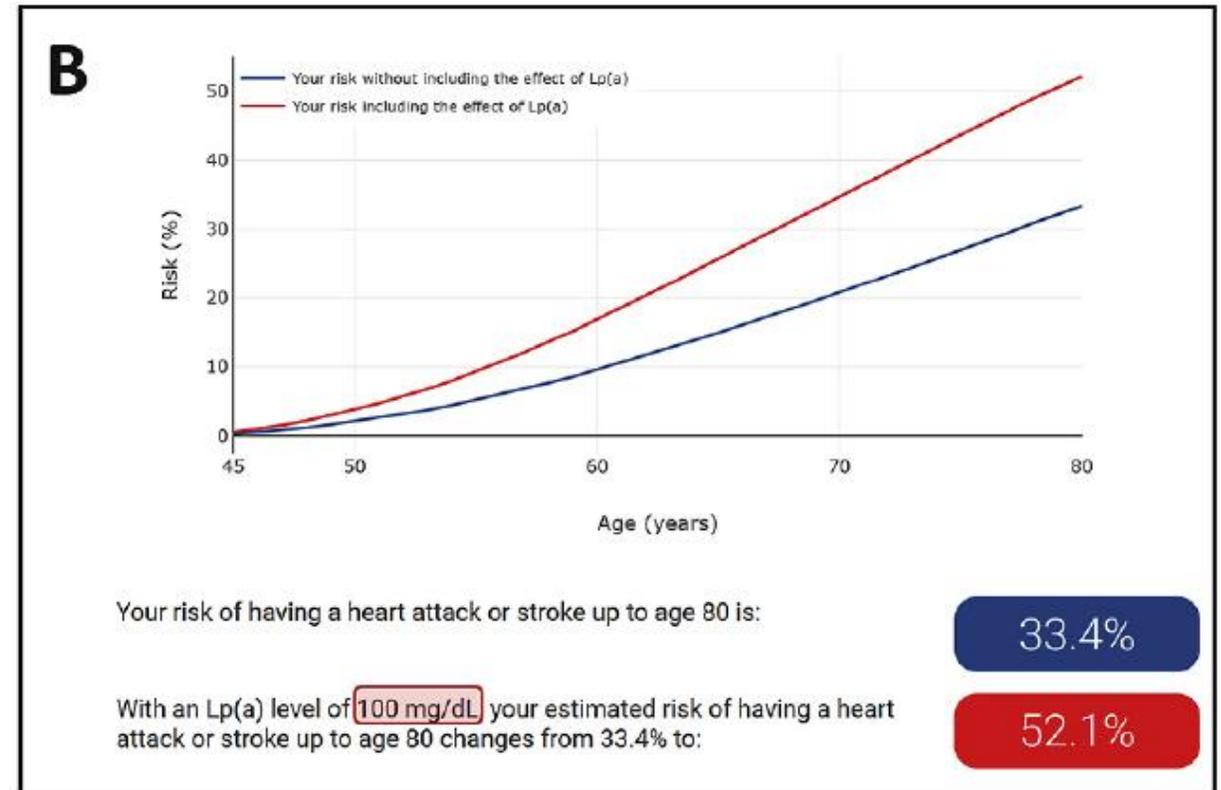
Height (cm):   
Weight (kg):   
Your BMI is calculated as: BMI:

Do you have diabetes?:  No  Yes

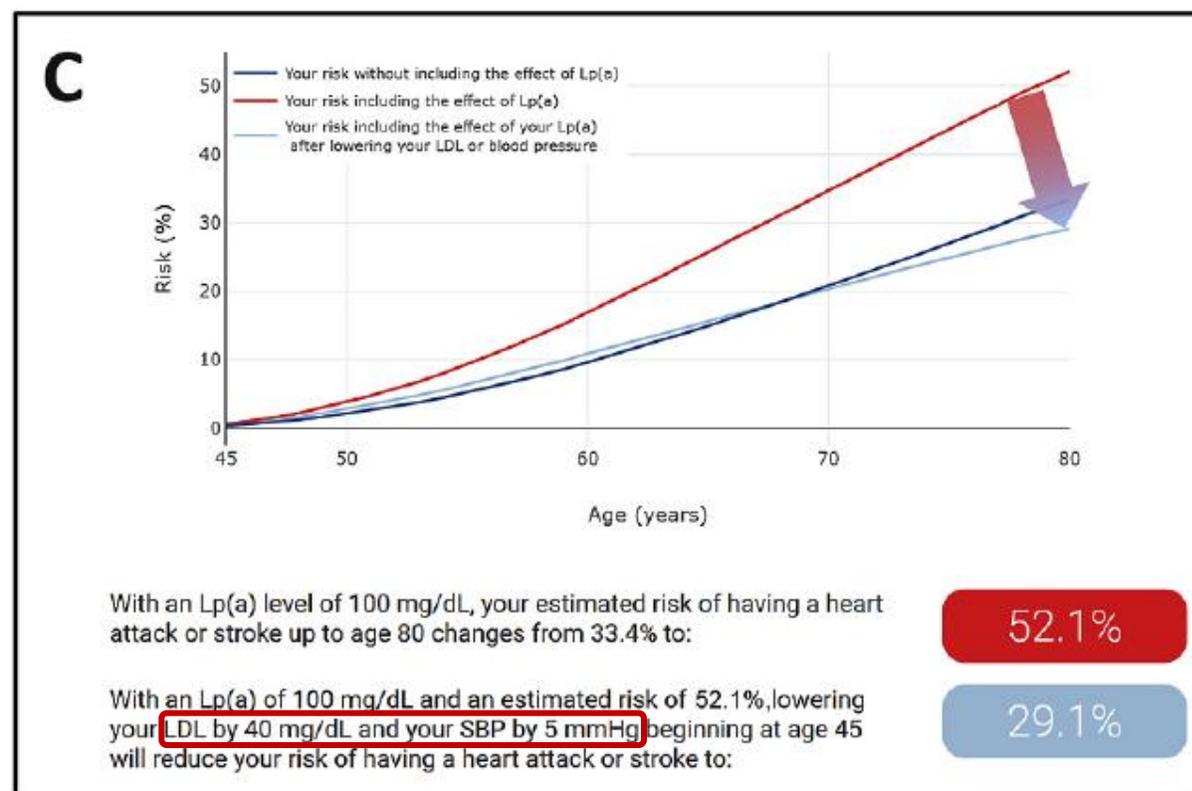
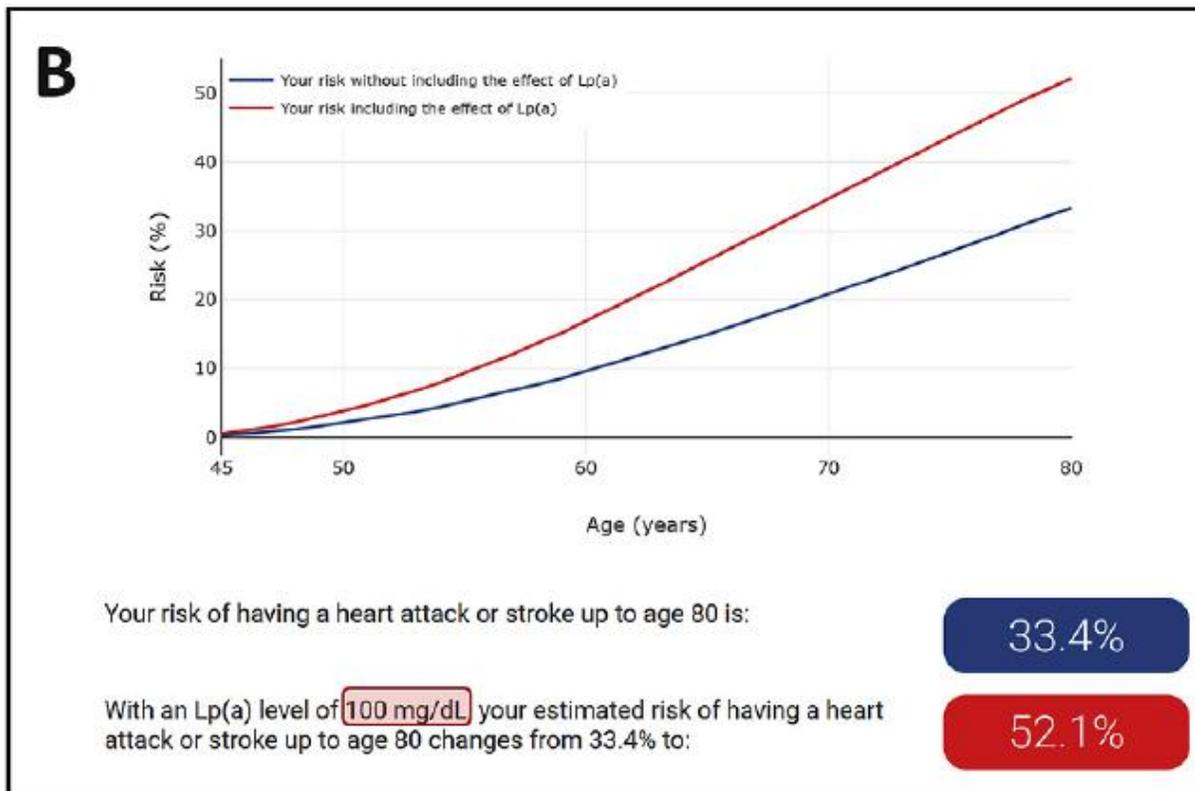
Do you currently smoke?:  No  Yes

Have you ever smoked?:  No  Yes

Has anyone in your family had a heart attack or stroke?:  No  Yes



# Estimación del riesgo vascular, según descenso del colesterol-LDL y de la presión arterial sistólica



Lipoproteína (a) elevada

```
graph TD; A[Lipoproteína (a) elevada] --> B[Valorar factores y/o fármacos que pudieran elevar la Lp(a)]; B --> C[Reevaluar el riesgo vascular]; C --> D[Optimizar el manejo de los factores de riesgo]; D --> E[Intensificar el tratamiento hipolipemiante]; E --> F[Fármacos que descenden la Lp(a)]; F --> G[¿Añadir Aspirina?];
```

Valorar factores y/o fármacos que pudieran elevar la Lp(a)

Reevaluar el riesgo vascular

Optimizar el manejo de los factores de riesgo

Intensificar el tratamiento hipolipemiante

Fármacos que descenden la Lp(a)

¿Añadir Aspirina?

# Incidencia de eventos cardiovasculares según Lp(a), estilos de vida y control de los factores de riesgo

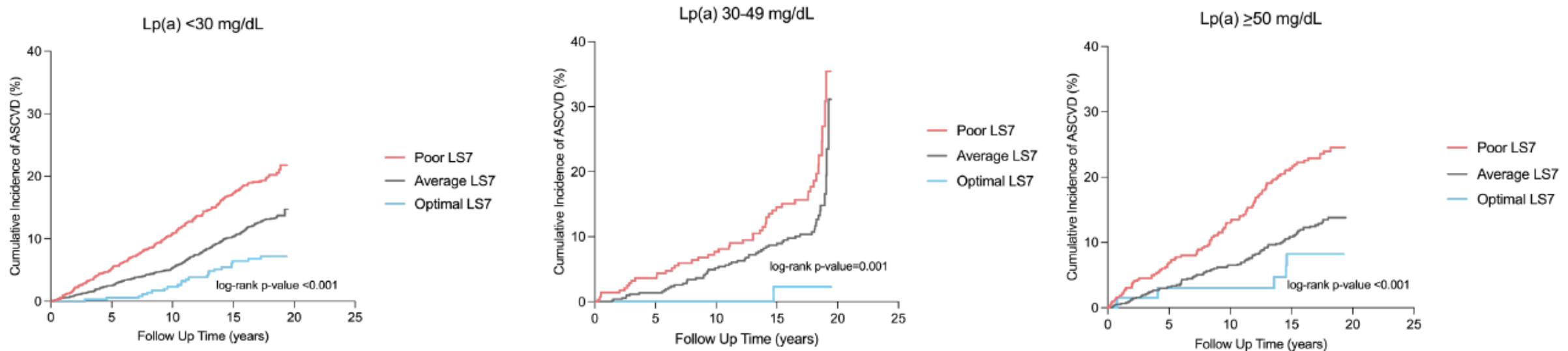
Estudio MESA. N = 6.676 sin ECV. Seguimiento 17,6 años.

Se evaluó: Dieta, IMC, actividad física, tabaco, colesterol PA y glucemia.

Según el control se puntuaba: pobre 0 puntos, intermedio 1 punto, óptimo 2 puntos.

Puntuación LS7: Entre 0-8 puntos (pobre), entre 9-10 (intermedio) y entre 11-14 puntos (óptimo).

## Cumulative Incidence of ASCVD According to Life's Simple 7, Stratified by Lipoprotein(a)



**Lipoproteína (a) elevada**

Valorar factores y/o fármacos que pudieran elevar la Lp(a)

Reevaluar el riesgo vascular

Optimizar el manejo de los factores de riesgo

**Intensificar el tratamiento hipolipemiante**

Fármacos que descenden la Lp(a)

¿Añadir Aspirina?

# Reducción de cLDL para mitigar el riesgo CV atribuido a Lp(a), según la edad

**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. <sup>11</sup>. 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.

**Lipoproteína (a) elevada**

Valorar factores y/o fármacos que pudieran elevar la Lp(a)

Reevaluar el riesgo vascular

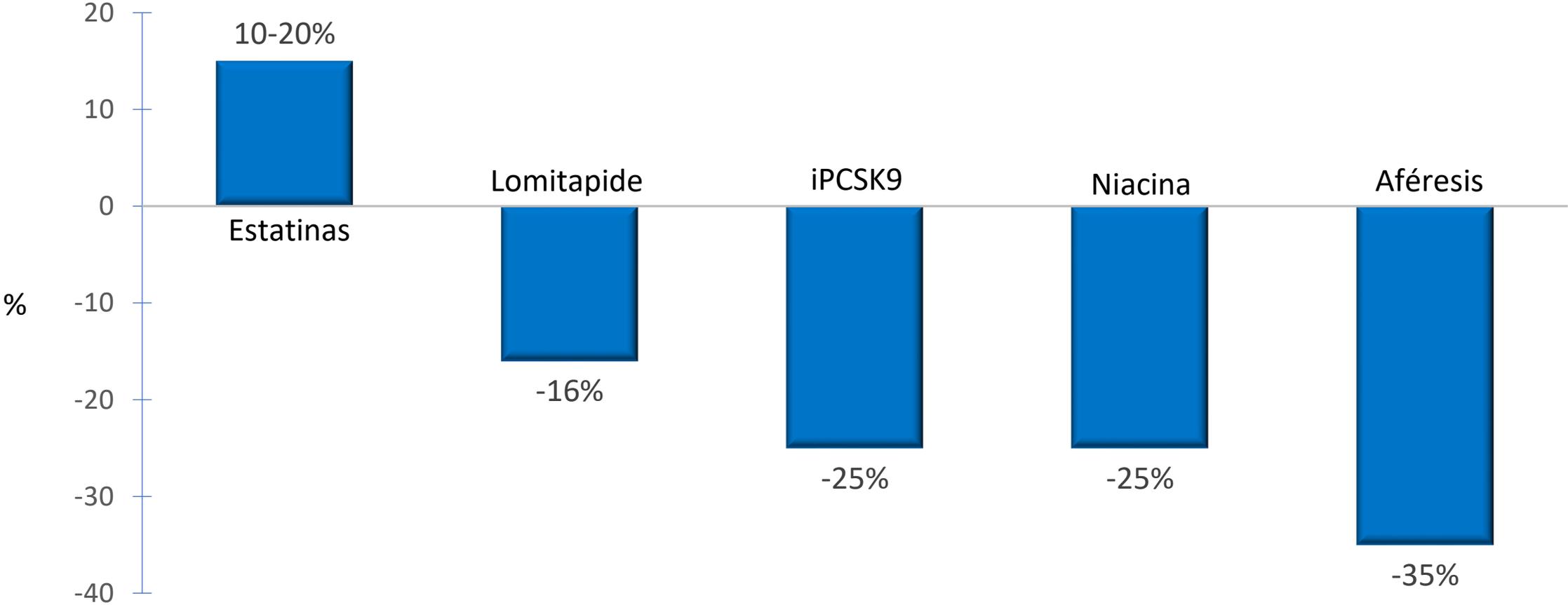
Optimizar el manejo de los factores de riesgo

Intensificar el tratamiento hipolipemiante

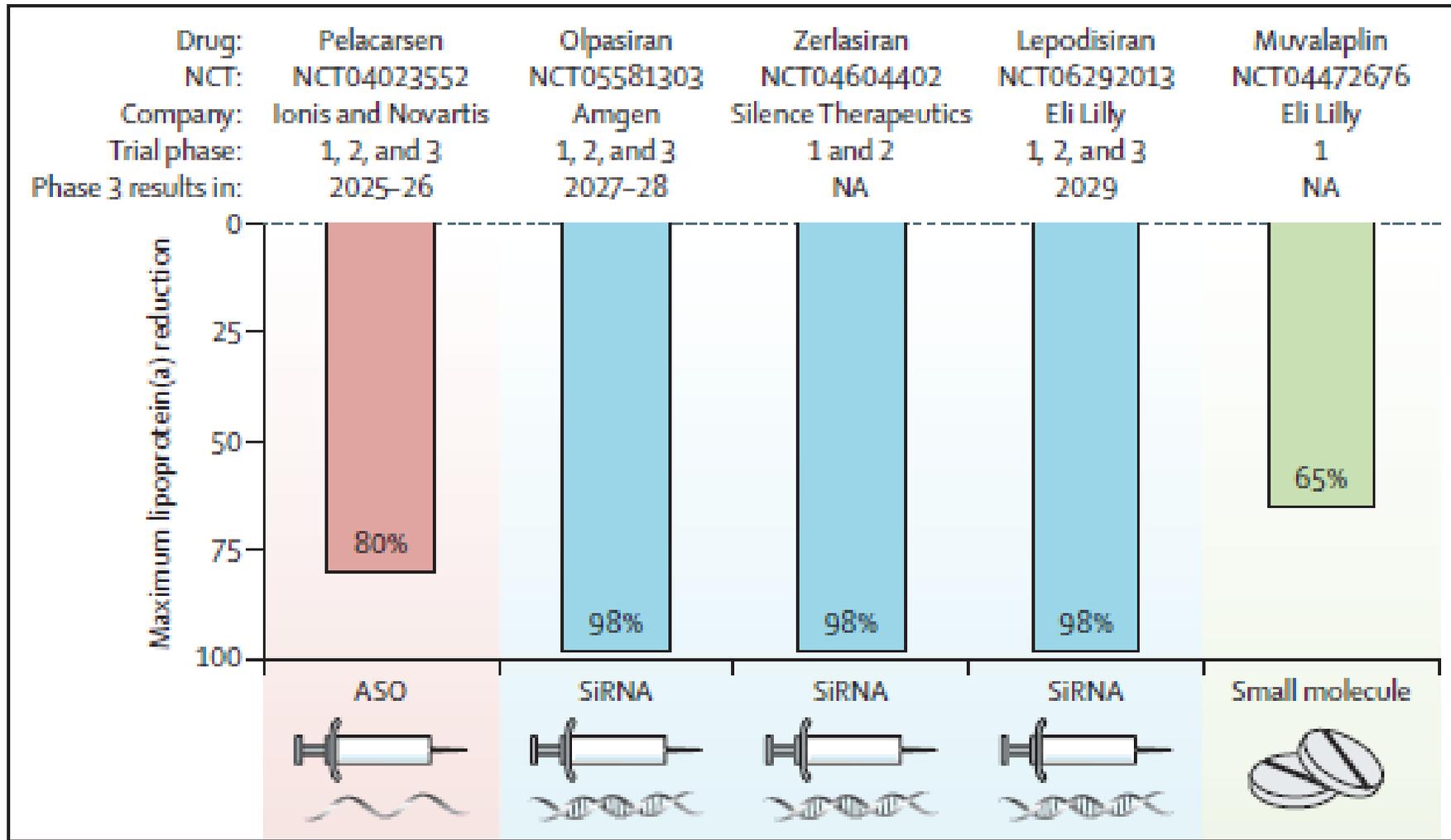
**Fármacos que descienden la Lp(a)**

¿Añadir Aspirina?

# Reducción de Lp(a) con fármacos



# Nuevos tratamientos para deducir la Lp(a)



**Lipoproteína (a) elevada**

Valorar factores y/o fármacos que pudieran elevar la Lp(a)

Reevaluar el riesgo vascular

Optimizar el manejo de los factores de riesgo

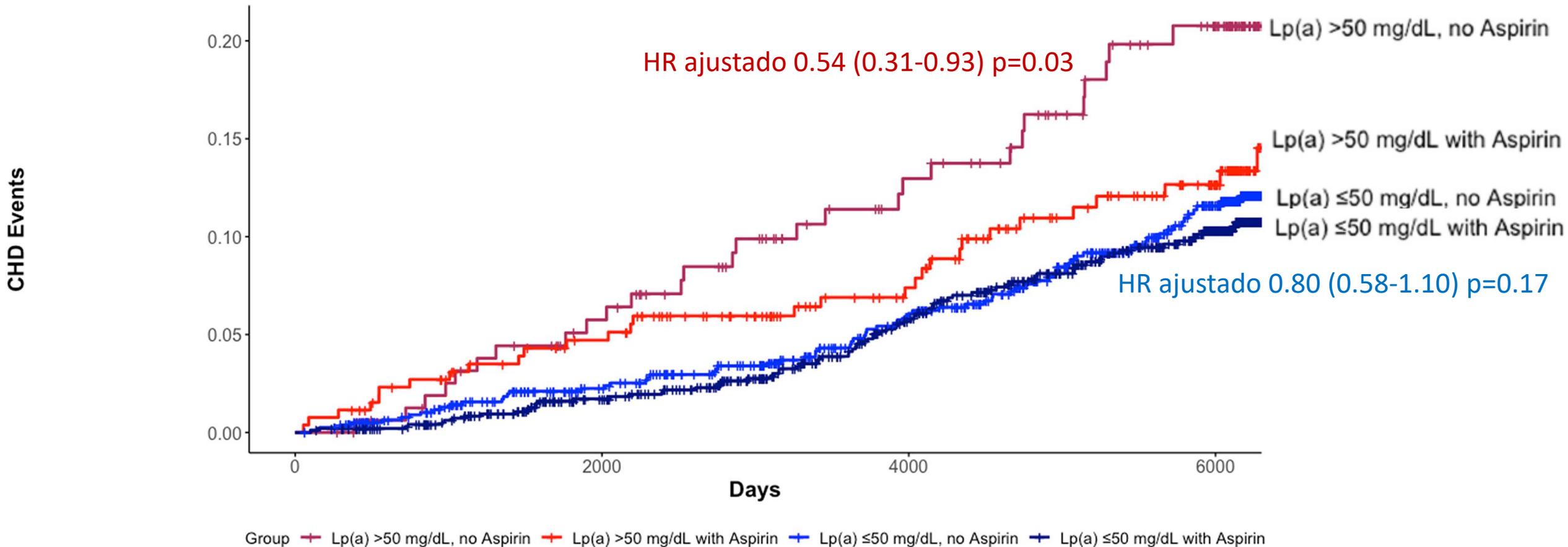
Intensificar el tratamiento hipolipemiante

Fármacos que descenden la Lp(a)

**¿Añadir Aspirina?**

# MESA: Aspirina y eventos coronarios según Lp(a) basal

n=6.632. Cohorte tras propensity score 2.183. Seguimiento 15,7 años



# Conclusiones

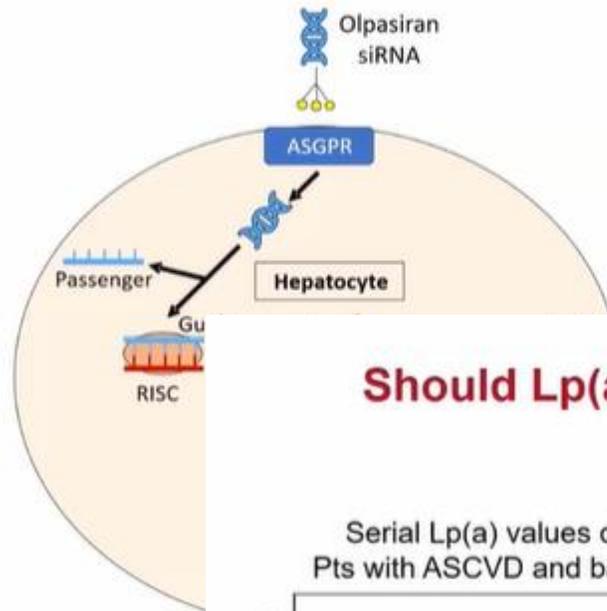
---

- La Lp(a) elevada aumenta el riesgo de ECV y estenosis aórtica
- El gen LPA explica el 80-90% de la concentración
- Se debe medir la Lp(a) una vez en la vida
- Se debe reevaluar el riesgo cardiovascular con la Lp(a)
- Ante un Lp(a) elevada: optimizar el tto de los factores de riesgo e Intensificar el tratamiento hipolipemiante, ¿AAS?
- Están llegando nuevos fármacos que reducen de manera muy importante la concentración de Lp(a)



**Muchas gracias!!!**

# Olpasiran: Mechanism of Action

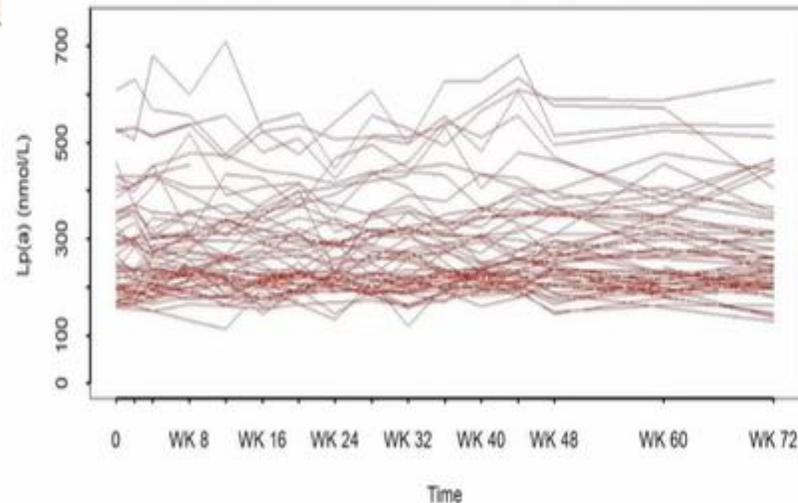


## Mechanism of action

- Small interfering RNA directed to the liver.
- The antisense strand is loaded into an RNA-induced silencing complex

## Should Lp(a) be Measured More than Once per Lifetime?

Serial Lp(a) values obtained in placebo arm  
Pts with ASCVD and baseline Lp(a) >150 nmol/L



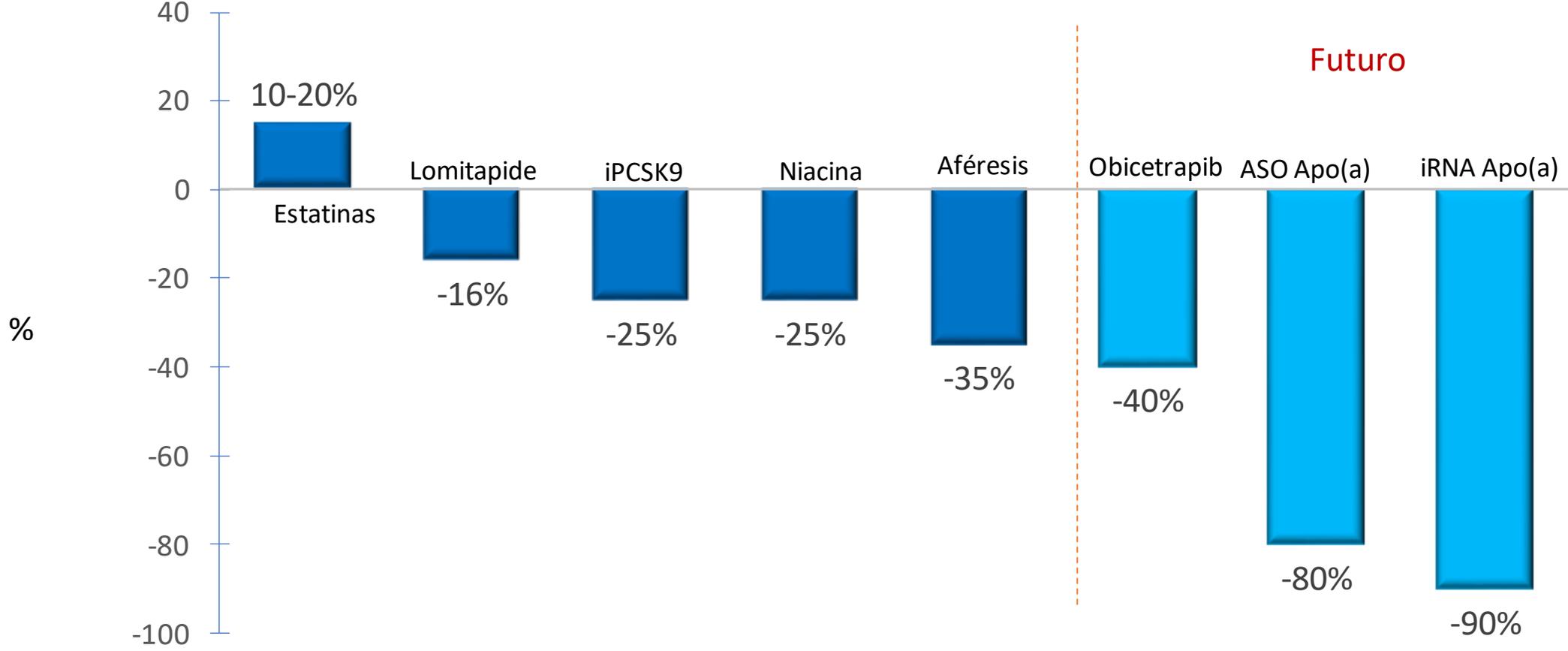
- 25% of patients experienced an upward or downward  $\geq 25\%$  change from their individual mean on at least 1 visit
- 53% experienced an upward or downward  $\geq 50$  nmol/L change on at least 1 visit.

01-33

## Key Phase 2 and 3 Trials of Novel Therapies Targeting *LPA* Gene Transcription or Lp(a) Assembly

Study Name	Trial Phase	Compound	Mechanism	Status/Results
AKCEA-APO(a)-L <sub>Rx</sub> <sup>[1,2]</sup>	2	Pelacarsen [AKCEA-APO(a)-L <sub>Rx</sub> ; IONIS-APO(a)-L <sub>Rx</sub> ]	ASO	Up to 80% Lp(a) reduction at highest dose
HORIZON <sup>[3]</sup>	3	Pelacarsen [AKCEA-APO(a)-L <sub>Rx</sub> ; IONIS-APO(a)-L <sub>Rx</sub> ]	ASO	Expected completion: 5/2025
OCEAN(a)-DOSE <sup>[1,2]</sup>	2	Olpasiran (AMG 890)	siRNA	> 95% reduction at highest doses
OCEAN(a)-Outcomes <sup>[4]</sup>	3	Olpasiran (AMG 890)	siRNA	Expected completion: 12/2026
LY3819469 <sup>[5]</sup>	2	Lepodisiran (LY3819469)	siRNA	Expected completion: 10/2024
ACCLAIM-Lp(a) <sup>[6]</sup>	3	Lepodisiran (LY3819469)	siRNA	Enrolling; expected completion: 3/2029
ALPACAR 360 <sup>[7,8]</sup>	2	Zerlasiran (SLN360)	siRNA	≥ 90% reduction (preliminary results); follow-up is ongoing
KRAKEN <sup>[9]</sup>	2	Muvalaplin (LY3473329)	Small-molecule inhibitor	Enrollment completed: 3/2024

# Reducción de Lp(a) con fármacos





**Lipoprotein(a)**



**Cardiovascular disease and mortality**

Current recommendations:

Measure Lp(a) once in every individual's lifetime to assess cardiovascular risk

Reduce other cardiovascular risk factors as LDL cholesterol, smoking, and blood pressure

<b>Pelacarsen</b> ASO: s.c. injection every 1-4 weeks	<b>Phase 1 and 2</b> Lp(a) reduced 70-106% (placebo corrected)	<b>Phase 3:</b> Lp(a)HORIZON – NCT04023552
<b>Olpasiran</b> si-RNA: s.c. injection every 12 weeks	<b>Phase 2</b> Lp(a) reduced 94-98% (placebo corrected)	<b>Phase 3</b> OCEAN(a) - NCT05581303
<b>SLN360</b> si-RNA: s.c. injection, phase 1 single dose	<b>Phase 1</b> Lp(a) reduced up to 98% after single dose	<b>Phase 2</b> NCT05537571
<b>Lepodisiran</b> si-RNA: s.c. injection, no data available	<b>Phase 1</b> No data available	<b>Phase 2</b> NCT05565742
<b>Muvalaplin</b> Small molecule inhibitor: Oral adm. once per day	<b>Phase 1</b> Lp(a) reduced up to 65% after 2 weeks of treatment	<b>Phase 2</b> KRAKEN - NCT05563246