



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

REVISIÓN SISTEMÁTICA

TEMA:

Efecto de las estatinas en los niveles de LP(A) de adultos

AUTOR(ES)

Lazo Reina Adrian Ismael

TUTOR

Dra. María del Carmen Delgado Delgado

MANTA - MANABI - ECUADOR

2024

	NOMBRE DEL DOCUMENTO:	CÓDIGO: PAT-04-F-004
	CERTIFICADO DE TUTOR(A).	REVISIÓN: 1
	PROCEDIMIENTO: TITULACIÓN DE ESTUDIANTES DE GRADO BAJO LA UNIDAD DE INTEGRACIÓN CURRICULAR	Página 1 de 1

CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor(a) de la Facultad de Ciencias de la salud de la Universidad Laica "Eloy Alfaro" de Manabí, CERTIFICO:

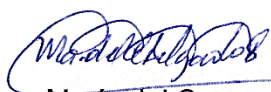
Haber dirigido, revisado y aprobado preliminarmente el Trabajo de Integración Curricular bajo la autoría del estudiante **LAZO REINA ADRIAN ISMAEL**, legalmente matriculado/a en la carrera de medicina período académico 2023 (2), cumpliendo el total de 405 horas, cuyo tema del proyecto es **"Efecto de las estatinas en los niveles de LP(A) de adultos"**.

La presente investigación ha sido desarrollada en apego al cumplimiento de los requisitos académicos exigidos por el Reglamento de Régimen Académico y en concordancia con los lineamientos internos de la opción de titulación en mención, reuniendo y cumpliendo con los méritos académicos, científicos y formales, y la originalidad del mismo, requisitos suficientes para ser sometida a la evaluación del tribunal de titulación que designe la autoridad competente.

Particular que certifico para los fines consiguientes, salvo disposición de Ley en contrario.

Manta, 3 de enero de 2024.

Lo certifico,


 Dra. María del Carmen Delgado
Docente Tutor(a)

Efecto de las estatinas en los niveles de LP(A) de adultos



Nombre del documento: Efecto de las estatinas en los niveles de LP(A) de adultos.pdf	Depositante: MARIA DELGADO DELGADO	Número de palabras: 7555
ID del documento: d283ae6bf940d4e64a53cc640a39736ff72acff0	Fecha de depósito: 28/1/2025	Número de caracteres: 53.322
Tamaño del documento original: 1,4 MB	Tipo de carga: interface	
Autores: []	fecha de fin de análisis: 28/1/2025	



Fuentes principales detectadas

Nº	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	 www.elsevier.es Consenso sobre lipoproteína (a) de la Sociedad Española de Arteri... https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-arteriosclerosis-15-avance-resumen-con...	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (51 palabras)
2	 Documento de otro usuario #210638 El documento proviene de otro grupo 8 fuentes similares	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (42 palabras)
3	 dx.doi.org Cuadernos redGDPS http://dx.doi.org/10.52102/control_dislipemia/art-2 1 fuente similar	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (24 palabras)
4	 www.doi.org https://www.doi.org/10.1097/MOL.0000000000000096 3 fuentes similares	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (22 palabras)

Fuentes con similitudes fortuitas

Nº	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	 revcostcardio.com https://revcostcardio.com/wp-content/uploads/2024/12/02-Editorial.pdf	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (33 palabras)
2	 dx.doi.org Lipoprotein(a) measurement – how, why and in whom? http://dx.doi.org/10.5837/bjc.2024.s03	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (31 palabras)
3	 rsdjournal.org https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/36042/30111	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (33 palabras)
4	 ru.dgb.unam.mx https://ru.dgb.unam.mx/bitstream/20.500.14330/TES01000779548/3/0779548.pdf	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (28 palabras)
5	 www.doi.org https://www.doi.org/10.1016/J.DSX.2020.04.017	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (27 palabras)

Fuentes ignoradas

Estas fuentes han sido retiradas del cálculo del porcentaje de similitud por el propietario del documento.

Nº	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	 Efecto de las estatinas en los niveles de Lipoproteína(a) de adultos una ... #51bdcc El documento proviene de mi biblioteca de referencias	100%		 Palabras idénticas: 100% (7555 palabras)
2	 revistaendocrino.org https://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/download/808/1131	1%		 Palabras idénticas: 1% (67 palabras)
3	 doi.org Targeted Treatment against Lipoprotein (a): The Coming Breakthrough in Li... https://doi.org/10.3390/PH15121573	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (59 palabras)
4	 doi.org Effects of Lipid-Modifying and Other Drugs on Lipoprotein(a) Levels&mdash... https://doi.org/10.3390/PH16050750	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (66 palabras)
5	 research-repository.uwa.edu.au Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular d... https://research-repository.uwa.edu.au/en/publications/lipoproteina-in-atherosclerotic-cardiovas...	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (70 palabras)
6	 researchinformation.amsterdamumc.org Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardio... https://researchinformation.amsterdamumc.org/en/publications/lipoproteina-in-atherosclerotic-...	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (70 palabras)



DECLARACIÓN DE AUTORIA

Declaro que la presente investigación es absolutamente original, auténtica y personal. Se han citado las fuentes correspondientes y en su ejecución se han respetado las disposiciones legales vigentes que protegen los derechos de autor. Las ideas, doctrinas, análisis realizados, resultados, conclusiones y recomendaciones aquí presentadas son de mi absoluta responsabilidad y constituyen un aporte al patrimonio académico de la Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí.

Manta, enero de 2024

Adrian Ismael Lazo Reina

CI: 0850099532



DEDICATORIA

Dedico este trabajo de titulación, que representa el fin de una etapa y el comienzo de una nueva como médico, a mi querida familia, cuya inquebrantable fe y amor han sido mi fuente constante de motivación y fortaleza. A mis padres, por su sacrificio, apoyo incondicional y por guiarme a lo largo de este arduo camino. Su ejemplo de perseverancia y dedicación ha sido el pilar sobre el que he construido mis sueños. A mi hermana, tu apoyo constante y tu amor incondicional han sido un motivo de felicidad en cada etapa de este viaje.

Cada logro es también de ustedes, pues sin su apoyo y comprensión, este camino habría sido mucho más difícil de recorrer. Con todo mi amor y gratitud, les dedico este logro, que es tanto mío como suyo.

Adrian Ismael Lazo Reina



RESUMEN

Introducción: la enfermedad cardiovascular aterosclerótica es una causa principal de muerte a nivel mundial, con los trastornos lipídicos siendo un factor clave en su desarrollo. La lipoproteína(a) se ha reconocido como un factor independiente de riesgo cardiovascular. Dada la importancia de las estatinas en el tratamiento de las dislipidemias, es crucial investigar su relación con la lipoproteína(a). **Objetivo:** determinar si hay una asociación entre el uso de estatinas y la reducción de los niveles de lipoproteína(a) en adultos. **Método:** se realizó una búsqueda en PubMed y Cochrane Library de ensayos clínicos aleatorizados publicados entre 2013 y 2023. Se incluyeron estudios realizados en adultos que utilizaban estatinas como único hipolipemiente. Se siguieron las directrices de la declaración PRISMA de 2020 para la selección y recuperación de artículos. La calidad científica se evaluó con el cuestionario CASPe y la herramienta RoB 2 para el riesgo de sesgo. **Resultados:** se incluyeron 6 ensayos clínicos (n= 17203). La reducción de la lipoproteína(a) mediante el uso de estatinas en comparación con el placebo no mostró diferencias significativas en la mayoría de los estudios incluidos. Sin embargo, el tratamiento con rosuvastatina se asoció con un cierto aumento en estos niveles. Además, se observó una asociación inversa entre los niveles de lipoproteína(a) y los casos de diabetes. **Conclusiones:** las estatinas no ejercen un efecto significativo en la reducción de los niveles de lipoproteína(a).

Palabras clave: Aterosclerosis; Estatinas; Lipoproteínas; Lipoproteína(a);



ABSTRACT

Introduction: Atherosclerotic cardiovascular disease is a leading cause of death worldwide, with lipid disorders being a key factor in its development. Lipoprotein(a) has been recognized as an independent risk factor for cardiovascular disease. Given the importance of statins in the treatment of dyslipidemia, it is crucial to investigate their relationship with lipoprotein(a).

Objective: To determine if there is an association between statin use and the reduction of lipoprotein(a) levels in adults. **Method:** A search was conducted in PubMed and Cochrane Library for randomized clinical trials published between 2013 and 2023. Studies conducted in adults using statins as the only lipid-lowering agent were included. The PRISMA 2020 statement guidelines were followed for article selection and retrieval. Scientific quality was assessed using the CASPe questionnaire and the RoB 2 tool for risk of bias. Results: Six clinical trials were included (n= 17203). The reduction of lipoprotein(a) through statin use compared to placebo did not show significant differences in most included studies. However, rosuvastatin treatment was associated with a certain increase in these levels. Additionally, an inverse association between lipoprotein(a) levels and cases of diabetes was observed. **Conclusions:** Statins do not have a significant effect on reducing lipoprotein(a) levels.

Keywords: Atherosclerosis; Statins; Lipoprotein(a); Lipoproteins



Contenido

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	11
1.1 Planteamiento del problema.....	11
1.2 Justificación.....	11
1.3 Objetivos de investigación.....	13
1.3.1 Objetivo general	13
1.3.2 Objetivos específicos	13
CAPÍTULO II: FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA	13
2.1 Estructura y función de la lipoproteína(a).....	13
2.2 Metabolismo de la lipoproteína(a)	15
2.3 Efecto del estilo de vida en los niveles de lipoproteína(a).....	15
2.4 Fisiopatología de la lipoproteína(a)	16
2.5 Riesgo residual provocado por la lipoproteína(a).....	17
2.6 Perspectiva de las sociedades científicas sobre los puntos de corte para la lipoproteína(a).....	18
CAPITULO III: METODOLOGÍA	19
3.1 Tipo de estudio.....	19
3.2 Universo de estudio y muestra	19
3.2.1 Criterios de inclusión	19
3.2.2 Criterios de exclusión	19
3.3 Fuentes de información.....	19
3.4 Estrategias de búsqueda.....	19
3.5 Proceso de selección y recuperación.....	20
3.6 Valoración crítica de la calidad científica.....	21
CAPITULO IV: RESULTADOS	21
4.1 Resultados de estudios individuales	21



4.2	Reportar sesgos.....	24
4.3	Efecto de las estatinas en comparación con el placebo.....	24
4.4	Influencia de trastornos metabólicos y terapia con estatinas en los niveles de Lp(a).....	25
4.5	Efecto de las estatinas según su tipo.....	25
CAPITULO V. DISCUSIÓN		26
CAPITULO VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....		28
BIBLIOGRAFÍA.....		29



Uleam
UNIVERSIDAD LAICA
ELOY ALFARO DE MANABÍ

Facultad de Ciencias de la Salud

Carrera de Medicina

TÍTULO:

Efecto de las estatinas en los niveles de LP(A) de adultos



CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1 Planteamiento del problema

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica es la principal causa de defunciones a nivel mundial. Entre todos los factores de riesgo determinantes para su desarrollo, los trastornos lipídicos ocupan un lugar importante. Dentro del ámbito de las dislipidemias, se ha investigado con mayor frecuencia el colesterol total, los triglicéridos, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y, más recientemente, la lipoproteína(a) [Lp(a)] (Arvanitis & Lowenstein, 2023).

La Lp(a) constituye un factor de riesgo independiente ampliamente reconocido para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. La evidencia derivada de investigaciones experimentales, observacionales y genéticas ha corroborado que el incremento de los niveles de Lp(a) está asociado con un aumento significativo del riesgo de padecer enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular isquémico, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardíaca, así como estenosis valvular aórtica y mitral calcificada (Koutsogianni et al., 2023).

El 90% de las concentraciones séricas de Lp(a) están determinadas genéticamente, y se ha observado que los cambios en el estilo de vida apenas tienen influencia en estas concentraciones (Sosnowska et al., 2022). Esto cobra más relevancia al tener en cuenta que cerca del 20% de la población mundial, equivalente a unos 1.4 mil millones de personas, exhibe niveles de Lp(a) superiores a 50 mg/dL, lo que se considera clínicamente relevante (Tsimikas & Stroes, 2020). Por lo tanto, se vuelve esencial investigar si las terapias farmacológicas convencionales, como las estatinas, podrían impactar de manera significativa en la reducción de los niveles de Lp(a).

1.2 Justificación

Las estatinas son altamente efectivas para reducir los niveles de c-LDL y prevenir enfermedades cardiovasculares. Son ampliamente recetadas como tratamiento principal tanto para la prevención primaria como secundaria de enfermedades cardiovasculares. A pesar de su eficacia, se reconoce que no



eliminan por completo los riesgos residuales ni tratan todas las lipoproteínas implicadas en la aterosclerosis (Zhu et al., 2022). En este contexto, es razonable explorar nuevos horizontes, esto incluye el estudio sobre la Lp(a), esta visión ha sido compartida por muchos investigadores durante los últimos años, lo que ha llevado a que esta molécula adquiera una relevancia cada vez mayor en el ámbito científico.

En la actualidad no hay fármacos aprobados destinados específicamente a disminuir directamente los niveles de Lp(a) en la población en general. Las únicas alternativas disponibles son el ácido nicotínico, los inhibidores de PCSK9 y los estrógenos, los cuales tienen una eficacia limitada y solo son apropiados para determinadas poblaciones. Estos fármacos pueden reducir los niveles de Lp(a) entre un 15% y un 39%, aunque no son apropiados para la mayoría de los pacientes, y su impacto en la disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular no está completamente claro (Krittanawong et al., 2023).

En la práctica clínica, generalmente se realiza una única medición de la Lp(a), suponiendo que esta no varía con la edad ni dentro de los individuos. Esta suposición se basa en gran medida en datos de adultos, y la información sobre los niveles de Lp(a) durante la infancia es limitada. Sin embargo, un estudio llevado a cabo por de Boer et al. (2022), que incluyó a 2740 niños, reveló que los niveles de Lp(a) aumentan con la edad, independientemente de si los niños reciben tratamiento hipolipemiente o no. Estos hallazgos contradicen la noción de que los niveles de Lp(a) permanecen estables a lo largo del tiempo.

Es imperativo investigar la relación entre las estatinas y la Lp(a), dado al papel fundamental de estos fármacos en el tratamiento de los trastornos lipídicos. Profundizar en esta asociación brinda a los médicos información crucial para la toma de decisiones clínicas y fomenta la investigación continua sobre las enfermedades cardiovasculares. Esta revisión se enfocará exclusivamente en adultos y se limitará a analizar ensayos clínicos donde las estatinas sean el único agente hipolipemiente utilizado, esta estrategia se adopta para evitar sesgos y facilitar la interpretación de los resultados. Este enfoque distingue esta revisión al considerar el papel de otros hipolipemiantes y los cambios en las estatinas con la edad, aspectos a menudo pasados por alto en otras investigaciones.



1.3 Objetivos de investigación

1.3.1 Objetivo general

- Realizar una revisión sistemática de literatura científica, para determinar si hay una asociación entre el uso de estatinas y la reducción de los niveles de Lp(a) en pacientes adultos.

1.3.2 Objetivos específicos

- Comparar el efecto de las estatinas frente al placebo en la reducción de los niveles de Lp(a) mediante análisis de ensayos clínicos aleatorizados.
- Examinar la influencia de los trastornos metabólicos en los niveles basales de Lp(a) y evaluar si esta relación se ve alterada por el tratamiento con estatinas.
- Indagar si la elección de un tipo específico de estatina desempeña un papel determinante en los niveles de Lp(a).

CAPÍTULO II: FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

2.1 Estructura y función de la lipoproteína(a)

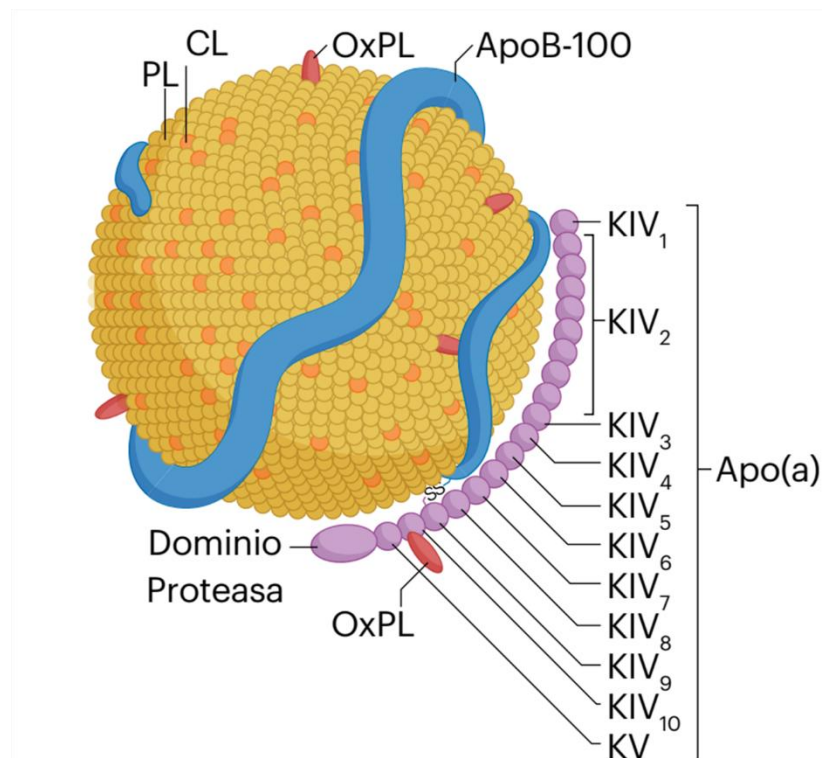
La estructura de la lipoproteína(a) representada en la figura 1, se compone de una región interna rica en lípidos, similar a la lipoproteína de baja densidad (LDL), rodeada por una capa externa. Así como en la LDL, el interior contiene la molécula aterogénica apolipoproteína B100 (apoB). Sin embargo, la capa externa se distingue por estar compuesta por la apolipoproteína(a) [apo(a)], que consiste en repeticiones de unidades proteicas en forma de bucle llamadas kringles. La apo(a) humana incluye el kringle tipo 5 (KV) y el kringle tipo 4 (KIV), siendo este último encontrado en 10 subtipos diferentes (KIV1-KIV10). La variabilidad en los números de repeticiones del KIV2, determinada genéticamente, resulta en una diversidad de tamaños de apo(a). La unión entre la apo(a) y la apoB se realiza mediante un enlace disulfuro, mientras que la apo(a) también está enlazada a un dominio proteasa no funcional, lo cual es un remanente de su origen evolutivo (Tasdighi et al., 2024).

Los niveles de Lp(a) en el organismo se ven principalmente influenciados por factores genéticos, siguiendo un patrón de herencia autosómica

codominante, y son determinados por un solo gen denominado como “LPA”. (Koutsogianni et al., 2023). El gen LPA, situado en el brazo largo del cromosoma 6 dentro de 6q2.6–2.7, es responsable de codificar la apolipoproteína(a). LPA comparte un 70% de similitud con el gen del plasminógeno humano (PLG). El gen LPA surgió de una duplicación y remodelación del gen PLG durante la evolución de los primates hace unos 40 millones de años. Durante este proceso evolutivo, los dominios kringle KI, KII y KIII fueron completamente eliminados, mientras que el dominio KIV se expandió y diversificó en 10 subtipos diferentes (KIV 1–10) (Tasdighi et al., 2024).

Figura 1

Estructura de la Lipoproteína(a)



Nota. PL: Fosfolípidos; CL: colesterol libre; OxPL: Fosfolípidos oxidados. Modificado de (Bhatia et al., 2023)

El papel fisiológico de la Lp(a) sigue siendo objeto de investigación y no se comprende completamente en la actualidad. A pesar de ello, algunas teorías han surgido para intentar explicar su función en el organismo. Se ha sugerido que la Lp(a) podría desempeñar un papel importante en la provisión de colesterol para



el crecimiento celular durante el proceso de reparación del tejido dañado. Otra hipótesis planteada sobre el papel fisiológico de la Lp(a) sugiere que su presencia en el cuerpo podría estar asociada con la regulación de la coagulación sanguínea y la prevención de sangrado excesivo, especialmente durante eventos como el parto (Enas et al., 2019).

2.2 Metabolismo de la lipoproteína(a)

La síntesis, el ensamblaje y la secreción de Lp(a) tienen lugar principalmente en los hepatocitos, donde tanto la apoB100 como la apo(a) son producidas. Después de la síntesis, la apo(a) experimenta modificaciones post-traduccionales en el retículo endoplásmico, que incluyen la formación de enlaces disulfuro y la glicosilación. A diferencia de la LDL, la Lp(a) no se genera directamente del metabolismo de las partículas VLDL. En cambio, parece que se ensambla extracelularmente o en la superficie celular después de la liberación de la apo(a) por parte del hígado. El proceso de ensamblaje de Lp(a) implica dos pasos distintos: en primer lugar, la apo(a) y la apoB se asocian de manera no covalente, lo que permite que se unan entre sí. Luego, se forma un enlace disulfuro entre la apo(a) y la apoB, consolidando la estructura de la partícula de Lp(a) (Chemello et al., 2022).

Los mecanismos de eliminación de la Lp(a) del torrente sanguíneo aún no están completamente comprendidos, pero se reconoce que el hígado es el principal órgano responsable de este proceso, seguido en menor medida por el riñón y la pared arterial. Se ha observado que el riñón puede extraer Lp(a) de la circulación, esto se respalda con investigaciones que muestran una relación inversamente proporcional entre los niveles plasmáticos de Lp(a) y la tasa de filtración glomerular en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada. Además, se han propuesto diversas vías alternativas para la eliminación de la Lp(a), que involucran receptores como TLR2, SR-BI. Asimismo, se considera que receptores como VLDLR, LPR1, LRP2 y LRP8 podrían contribuir a la captación celular y la degradación de la Lp(a) (Chemello et al., 2022).

2.3 Efecto del estilo de vida en los niveles de lipoproteína(a)

Es ampliamente conocido que los cambios en el estilo de vida, que incluyen actividad física, dieta y control del peso, suelen tener un efecto positivo en los



factores de riesgo metabólicos y la probabilidad de padecer enfermedades cardiovasculares. Normalmente, se considera que los niveles plasmáticos de Lp(a) no cambian en respuesta a los cambios en el estilo de vida (Fogacci et al., 2024). Sin embargo, aunque menos conocidos en detalle, otros factores que no son genéticos, en cierto modo pueden influir en los niveles de Lp(a). Las intervenciones en el estilo de vida tienen un efecto, aunque es mínimo (Kronenberg et al., 2022).

Los estudios sobre los efectos de la intervención dietética y la actividad física en los niveles de Lp(a) muestran resultados diversos. Las dietas bajas en grasas no influyen significativamente en los niveles de Lp(a), pero reemplazar grasas saturadas por carbohidratos o grasas insaturadas puede aumentarlos en un 8-20%. Por otro lado, las dietas bajas en carbohidratos y altas en grasas saturadas, así como aquellas enriquecidas con nueces o pecanas, reducen los niveles de Lp(a) en un 15% y un 6-15%, respectivamente. Algunos suplementos dietéticos y alimentos específicos, como L-carnitina, coenzima Q10, café, té y vino tinto, pueden causar descensos moderados en los niveles de Lp(a). En cuanto a la actividad física, la mayoría de los estudios sugieren que tiene un impacto mínimo en los niveles de Lp(a). Sin embargo, existen datos conflictivos, especialmente entre poblaciones más jóvenes o diabéticas (Koutsogianni et al., 2023).

2.4 Fisiopatología de la lipoproteína(a)

La Lp(a) asume el riesgo aterogénico de las partículas de LDL, lo que incluye su tendencia a oxidarse una vez que ingresan en la pared vascular. Sin embargo, en una base equimolar, la Lp(a) es más aterogénica que la LDL, ya que, por definición, no solo contiene todos los elementos proaterogénicos de LDL, sino también de apo(a). La Apo (a) potencia la aterotrombosis a través de su alto contenido de fosfolípidos oxidados (OxPL). Los fosfolípidos oxidados son considerados como un biomarcador proaterogénico y proinflamatorio, implicado en la desestabilización de las placas coronarias vulnerables, lo que provoca el síndrome coronario agudo (Enas et al., 2019).

Los fosfolípidos oxidados son reconocidos por el sistema inmunológico innato, desencadenando inflamación estéril y calcificación, lo cual es relevante



para la patogénesis tanto de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica como de la enfermedad valvular aórtica calcificada. Apo(a) interactúa con fibrina/fibrinógeno y células endoteliales a través de su fuerte sitio de unión a la lisina, y se encuentra en ateromas humanos y válvulas aórticas calcificadas. Además, actúa como un fuerte quimioatrayente para monocitos y aumenta la expresión de citocinas en los mismos (Reyes-Soffer et al., 2022).

La Lp(a) también tiene la capacidad de interactuar con diversos receptores en las plaquetas, desencadenando la liberación de sustancias que promueven su activación y agregación. Este proceso se ve influenciado por diferentes estímulos, como la trombina, los fosfolípidos oxidados y el ácido araquidónico, que aumentan la actividad plaquetaria al potenciar la unión de la Lp(a) a las plaquetas. Sin embargo, factores como el colágeno y el factor activador de plaquetas, ejercen efectos antiagregantes. Además, la Lp(a) puede interferir con la interacción entre fibrinógeno e integrina $\alpha IIb\beta 3$, lo que inhibe la agregación plaquetaria. En general, la evidencia sugiere que la Lp(a) tiende a tener un efecto proagregante (Bhatia et al., 2023).

2.5 Riesgo residual provocado por la lipoproteína(a)

A pesar de los avances en la comprensión del impacto de los hábitos de vida y el desarrollo de nuevas terapias para reducir los lípidos, la carga de riesgo de enfermedad cardiovascular sigue siendo alta. En la medicina actual, el tratamiento de la enfermedad cardiovascular se centra en alcanzar objetivos de colesterol de lipoproteínas de baja densidad y gestionar factores de riesgo modificables relacionados con el riesgo cardiovascular residual. Todos estos factores están involucrados en diferentes etapas del proceso aterosclerótico y pueden interactuar entre sí, lo que finalmente desencadena eventos clínicos desfavorables (Gomez-Delgado et al., 2024).

La Lp(a) elevada se ha establecido como un factor de riesgo independiente y bien reconocido para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Sin embargo, también es muy probable que sea una fuente de riesgo residual de aterosclerosis en individuos controlados. De hecho, existe evidencia que sugiere que una concentración elevada de Lp(a) plasmática está asociada con un mayor riesgo de enfermedad coronaria, independientemente de los niveles iniciales de



c-LDL, incluso si estos son óptimos (≤ 100 mg/dL) (Rikhi et al., 2022). Esto se debe probablemente a que la Lp(a) es la única partícula lipoproteica que transporta fosfolípidos oxidados, los cuales están estrechamente relacionados con los procesos fisiopatológicos asociados, como la formación de placas de ateroma, la inflamación local en las arterias, la calcificación de la válvula aórtica y la coagulación sanguínea (Gomez-Delgado et al., 2024).

2.6 Perspectiva de las sociedades científicas sobre los puntos de corte para la lipoproteína(a)

En términos generales, existe una relación directa entre los niveles elevados de Lp(a) y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Investigaciones previas habían sugerido que había un punto crítico en la relación entre los niveles de Lp(a) y el riesgo de sufrir un infarto de miocardio, generalmente identificado cuando los niveles superaban los 30 mg/dl (Tsimikas, 2017). Sin embargo, es importante destacar que este umbral ha sido objeto de revisión en los últimos años, lo que ha llevado a una potencial modificación de las decisiones clínicas (Tsimikas, 2017).

En el consenso de 2020 de la AACE/ACE se concluye que niveles de Lp(a) superiores a 50 mg/dL se relacionan con mayor riesgo de eventos recurrentes en pacientes tratados con estatinas (Handelsman et al., 2020). Las directrices de la Sociedad Canadiense de Cardiovascular (SCC) del 2021 respaldan esta evaluación al indicar que el riesgo cardiovascular aumenta con niveles de Lp(a) mayores a 30 mg/dL, y recomiendan intervenciones tempranas e intensivas de modificación del comportamiento para pacientes en prevención primaria con Lp(a) ≥ 50 mg/dL (≥ 100 nmol/L), además del manejo de otros factores de riesgo aterosclerótico cardiovascular (Pearson et al., 2021)

Por otro lado, la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS) en el 2022 propone que si los niveles de Lp(a) están por debajo de 30 mg/dL o 75 nmol/L, se puede descartar un mayor riesgo. Pero si están por encima de 50 mg/dL o 125 nmol/L, confirma un mayor riesgo. La "zona gris" está en el medio, entre 30 y 50 mg/dL o 75 y 125 nmol/L. Esta área es importante cuando se considera el riesgo asociado con los niveles de Lp(a) junto con otros factores de riesgo (Kronenberg et al., 2022)



CAPITULO III: METODOLOGÍA

3.1 Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura científica de tipo descriptiva

3.2 Universo de estudio y muestra

Esta investigación se realizó con la información recolectada de los artículos científicos publicados en bases de datos médicas ampliamente reconocidas, cuyo contenido haga mención sobre el efecto de las estatinas y los niveles de Lp(a).

3.2.1 Criterios de inclusión

- Ensayos clínicos aleatorizados donde se haya empleado terapia con estatinas.
- Estudios que midan los niveles iniciales de Lp(a) y al menos una vez durante el período de seguimiento.
- Artículos escritos en idioma inglés.

3.2.2 Criterios de exclusión

- Participantes de <18 años.
- Estudios que no cuenten con grupo placebo.
- Artículos no rastreables.
- Ensayos que empleen otros hipolipemiantes además de las estatinas.

3.3 Fuentes de información

La fuente de información de la presente investigación proviene de las bases de datos PubMed y Cochrane Library.

3.4 Estrategias de búsqueda

En enero de 2024, se llevó a cabo una estrategia de búsqueda en PubMed y Cochrane Library para recopilar ensayos clínicos aleatorizados publicados entre el 1 enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2023. Esta estrategia incluyó el uso de una combinación de términos MeSH y operadores booleanos, que se detallan en la Tabla 1.



Tabla I

Estrategia de búsqueda

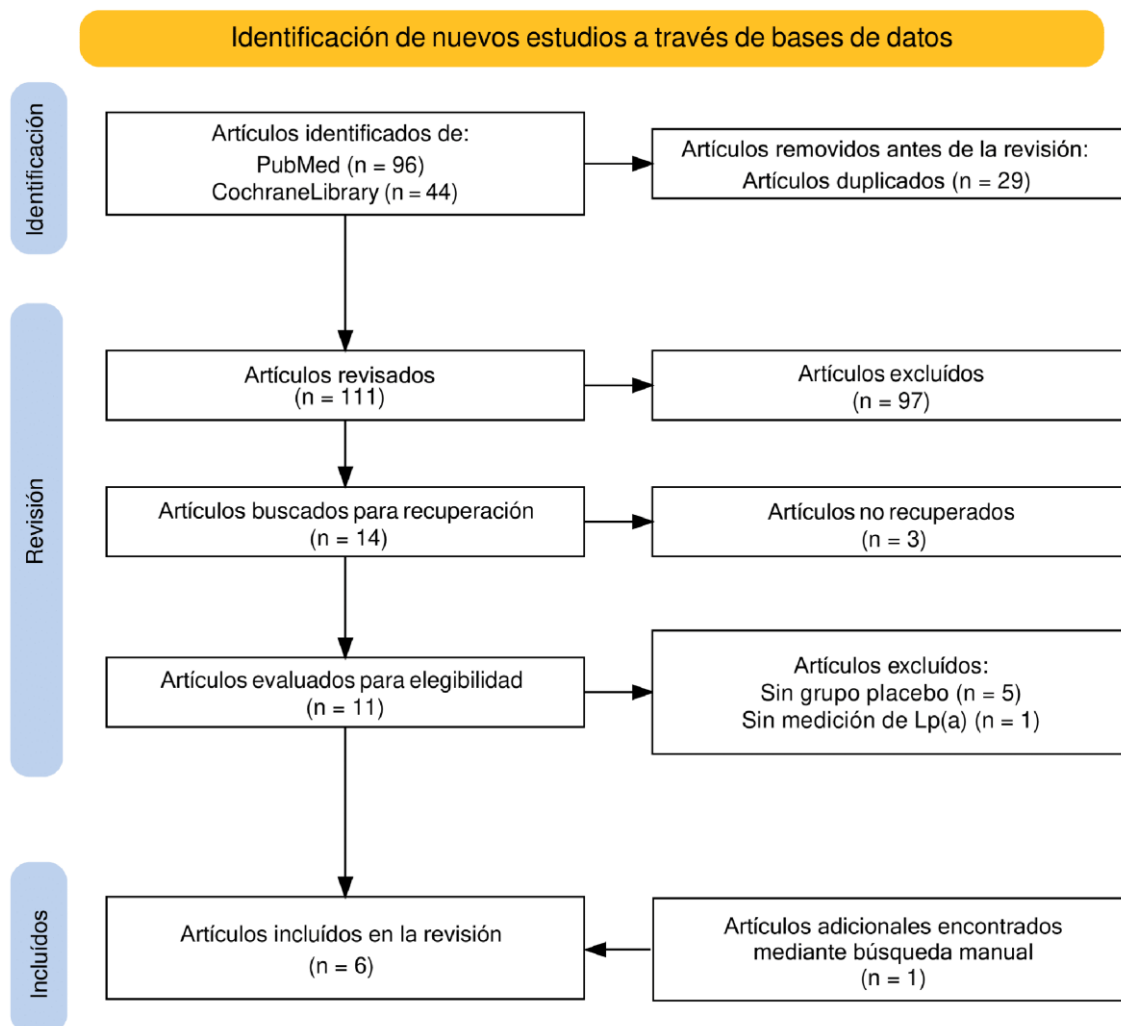
Plataforma	Estrategia
PubMed	((Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/ OR "Statin" OR "HMG-CoA reductase inhibitor" OR "Atorvastatin" OR "Rosuvastatin" OR "Simvastatin" OR "Lovastatin" OR "Pravastatin" OR "Fluvastatin" OR "Pitavastatin") AND ("Lp(a) levels" OR "Lipoprotein(a) levels" OR "Plasma Lp(a)" OR "Lipoprotein(a)"))
CochraneLibrary	#1 MeSH descriptor: [Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors] #2 MeSH descriptor: [Atorvastatin] #3 MeSH descriptor: [Rosuvastatin Calcium] #4 MeSH descriptor: [Simvastatin] #5 MeSH descriptor: [Lovastatin] #6 MeSH descriptor: [Pravastatin] #7 MeSH descriptor: [Fluvastatin] #8 MeSH descriptor: [Lipoprotein(a)] #9 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7) AND (#8)

3.5 Proceso de selección y recuperación

El proceso de selección y recuperación se realizó siguiendo las directrices delineadas por la guía PRISMA de 2020. Cada uno de los artículos seleccionados fue sometido a una revisión independiente, con un revisor siendo el autor y el otro un tutor académico designado por la institución educativa "ULEAM". Los desacuerdos entre los dos revisores se resolvieron mediante la intervención de un tercer revisor, proporcionado por la misma institución. Los artículos de PubMed se obtuvieron utilizando el filtro "Clinical Trial" y se limitaron a aquellos publicados entre 2013 y 2023, lo que arrojó un total de 96 artículos. En cuanto a CochraneLibrary, se aplicó un filtro para obtener resultados comprendidos entre 2013 y 2023, lo que arroja un total de 44 artículos. La elaboración del diagrama de flujo (Figura 2) fue realizado con la herramienta desarrollada por Haddaway et al. (2022).

Figura 2

Diagrama de flujo de la revisión sistemática



3.6 Valoración crítica de la calidad científica

Se llevó a cabo una evaluación crítica de los ensayos clínicos utilizando el cuestionario CASPe, mientras que el riesgo de sesgo fue evaluado utilizando la herramienta Cochrane para el riesgo de sesgo (RoB 2). Para generar el gráfico del reporte de riesgo de sesgo (Figura 3) se empleó la herramienta Robvis desarrollada por McGuinness & Higgins (2020).

CAPITULO IV: RESULTADOS

4.1 Resultados de estudios individuales

Tabla 2*Resultados de estudios individuales*

Estudio	Muestra	Intervención	Resultados
Nestel, 2013	7,863 participantes, hombres y mujeres de entre 31 y 75 años con antecedentes de infarto de miocardio u hospitalización por angina inestable.	Pravastatina (40 mg) Placebo	No se encontraron diferencias significativas en los niveles de Lp(a) entre los pacientes que recibieron pravastatina y los que recibieron placebo. En promedio, las concentraciones de Lp(a) no experimentaron cambios significativos después de un año, con un cambio medio general de -0.3 mg/dL (rango intercuartílico de -2.4 a 1.0 mg/dL).
Min, 2013	89 participantes, hombres y mujeres con una edad media de 65 años, con antecedentes de accidente cerebrovascular isquémico causado por aterosclerosis de arterias grandes.	Atorvastatina (20mg) Placebo	En el grupo que recibió atorvastatina, se observó que la mediana de los niveles de Lp(a) al inicio del estudio fue de 27.2 ± 1.9 (mg/dL), tras un periodo de seguimiento de 4 semanas cambió a 26.6 ± 2.42 (mg/dL). En contraste, en el grupo placebo, la mediana de los niveles de Lp(a) fue de 26.7 ± 2.32 (mg/dL) al inicio del estudio y de 26.1 ± 2.57 (mg/dL) al finalizar el mismo periodo de seguimiento.
Zago, 2013	30 participantes, hombres de entre 18 y 56 años, asintomáticos, caucásicos, no fumadores.	Atorvastatina (10 mg) Placebo	En la fase en la que los participantes recibieron el placebo (durante 14 días), se observó una mediana de Lp(a) de 11 ± 12 mg/dL para los genotipos TT (ausencia del polimorfismo T-786C del gen eNOS) y 10 ± 14 mg/dL para los genotipos CC (presencia del polimorfismo T-786C del gen eNOS). Posteriormente, durante la fase en la que los participantes recibieron atorvastatina (durante 14 días), se registró un

			cambio en la mediana de Lp(a) a 10 ± 9 mg/dL para los genotipos TT y 14 ± 21 mg/dL para los genotipos CC.
Khera, 2014	7746 participantes con mediciones de Lp(a) disponibles, hombres y mujeres, con edades superiores a 50 y 60 años respectivamente, asintomáticos con niveles bajos de colesterol LDL menores a 130 mg/dL y proteína C-reactiva de alta sensibilidad ≥ 2.0 mg/L.	Rosuvastatina (20 mg) Placebo	En el grupo de pacientes que recibieron placebo, se observó que las concentraciones de Lp(a) tanto en el inicio como a los 12 meses se mantuvieron estables y mostraron una alta correlación entre sí (r de Spearman = 0.95; coeficiente de correlación intraclase = 0.93 [IC del 95%, 0.89–0.97]). Resultados similares se evidenciaron en el grupo tratado con rosuvastatina, donde se registró una correlación de Spearman de 0.95 y un coeficiente de correlación intraclase de 0.92 (IC del 95%, 0.87–0.97).
Capoulade, 2015	220 participantes, hombres con estenosis aórtica calcificada, con una edad mediana de 58 años en rangos de 45 a 71 años.	Rosuvastatina (40 mg) Placebo	Después de un año de tratamiento con rosuvastatina, los niveles de Lp(a) aumentaron significativamente en un 20% en comparación con los pacientes que recibieron placebo, cuyos niveles de Lp(a) no cambiaron significativamente.
Kollerits, 2016	1,255 participantes, hombres y mujeres con diabetes mellitus tipo 2 en hemodiálisis, con una edad mediana de 66 años y un rango de edad de 18 a 80 años.	Atorvastatina (10mg y 20mg) Placebo	El cambio en las concentraciones de Lp(a) entre el inicio y aproximadamente 6 meses después no difirió entre los grupos tratados con atorvastatina y placebo. La mediana del cambio en las concentraciones de Lp(a) fue de -0.43 mg/dL en el grupo tratado con atorvastatina y -0.22 mg/dL en el grupo placebo, sin que se observara diferencia significativa.

4.2 Reportar sesgos

Se realizó una evaluación del riesgo de sesgo en seis ensayos clínicos que investigaron los cambios en los niveles de Lp(a). Ninguno de los estudios fue considerado de bajo riesgo de sesgo en general. Aunque todos los ensayos clínicos afirmaron haber sido aleatorizados, la mayoría carecía de información detallada acerca de los métodos utilizados para la generación y el ocultamiento de la secuencia de asignación. Además, la falta de acceso a los protocolos originales fue una limitación común.

Figura 3

Evaluación de riesgo de sesgo

		Dominios de riesgo de sesgo					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Estudio	Nestel, 2013	-	-	+	+	-	-
	Min, 2013	+	+	+	-	-	-
	Zago, 2013	-	-	+	X	-	X
	Khera, 2014	+	-	+	+	-	-
	Capoulade, 2015	-	X	+	X	-	X
	Kollerits, 2016	-	+	+	+	-	-

Dominios:

D1: Sesgo derivado del proceso de aleatorización

D2: Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas

D3: Sesgo debido a datos de resultados faltantes

D4: Sesgo en la medición del resultado

D5: Sesgo en la selección del resultado reportado

Valoración

X Alto

- Algunas preocupaciones

+ Bajo

4.3 Efecto de las estatinas en comparación con el placebo

En el ensayo de Nestel et al. (2013), los niveles de Lp(a) no variaron entre el grupo placebo y el grupo de pravastatina, tanto al inicio del estudio como después de un año (13.4 y 14.3 mg/dL; P=0.11 y 12.9 y 13.4 mg/dL; P=0.40 para los grupos de placebo y pravastatina, respectivamente). Similarmente, Min et al. (2013) no encontró diferencias significativas en los niveles de Lp(a) entre los grupos de atorvastatina y placebo. Sin embargo, Capoulade et al. (2015)



informaron un aumento significativo en los niveles de Lp(a) en pacientes tratados con rosuvastatina (+20%; $p < 0.05$), mientras que no hubo cambios en los pacientes que recibieron placebo. Kollerits et al. (2016) describe una mediana de cambio en las concentraciones de Lp(a) de -0.43 mg/dL, y Zago et al. (2013) describe una mínima variación en los niveles de Lp(a) entre los grupos de placebo y tratamiento, independientemente del genotipo del polimorfismo T-786C del gen eNOS. Khera et al. (2014) señala que, en su estudio no se observó cambio en los niveles de Lp(a) al administrar tanto rosuvastatina como placebo, ya que en ambos casos se registró un cambio medio de cero.

4.4 Influencia de trastornos metabólicos y terapia con estatinas en los niveles de Lp(a)

Nestel et al. (2013) identificó una tendencia que sugiere una asociación inversa entre los niveles de Lp(a) y los casos de diabetes: el estudio incluyó 391 participantes con niveles de Lp(a) de ≤ 13.9 mg/dL, 161 entre 13.9-44.1 mg/dL, 78 entre 44.1-73.7 mg/dL y 46 por encima de > 73.7 mg/dL; esta tendencia es estadísticamente significativa ($p < 0.001$); pero de igual modo, las estatinas no generaron cambio en los niveles de Lp(a). Estos resultados son similares a los hallazgos de Kollerits et al. (2016), quien estudió exclusivamente pacientes con diabetes, de un total de 1223 participantes, 917 de ellos contaban con valores de Lp(a) de < 41.78 mg/dL [cuartil 1 (≤ 4.99 mg/dL): 306 participantes; cuartil 2 (5.00–11.53): 306 participantes; cuartil 3 (11.54–41.78): 305 participantes] mientras que, solo 306 contaban con valores de Lp(a) > 41.78 mg/L (cuartil 4). En este estudio los cambios no fueron significativos, reportan una mediana de cambio de Lp(a) de -0.43 mg/dL para el grupo de atorvastatina y -0.22 mg/dL en el grupo placebo.

4.5 Efecto de las estatinas según su tipo

Los estudios realizados por Nestel et al. (2013) con pravastatina a dosis de 40 mg, Zago et al. (2013) con atorvastatina a dosis de 10 mg, Min et al. (2013) con atorvastatina a dosis de 20 mg, y Kollerits et al. (2016) con atorvastatina a dosis de 10 mg y 20 mg, no arrojaron cambios significativos en los niveles de Lp(a). Contrariamente a los hallazgos encontrados en estos estudios, los resultados obtenidos con rosuvastatina fueron distintos. Por ejemplo, Capoulade



et al. (2015) trabajaron con rosuvastatina a dosis de 40 mg y observaron un incremento significativo en los niveles de Lp(a) en los pacientes tratados con rosuvastatina (+20%; $p < 0.05$). Otro estudio que empleó rosuvastatina fue el realizado por Khera et al. (2014), en el que se administró rosuvastatina a dosis de 20 mg. Según este estudio, aunque el cambio medio en los niveles de Lp(a) con rosuvastatina y placebo fue cero, se evidenció un ligero cambio positivo, pero estadísticamente significativo en la distribución general de los niveles de Lp(a). El cambio en los percentiles 25 y 75, respectivamente, de los niveles de Lp(a) fue de -1 y 5 para rosuvastatina, y de -3 y 2 para placebo ($P < 0.0001$).

CAPITULO V. DISCUSIÓN

La mayoría de ensayos clínicos examinados en esta revisión sistemática sugieren que las estatinas tienen un impacto limitado en los niveles de Lp(a). Estos hallazgos coinciden con los resultados de un metaanálisis realizado por Wang et al. (2021), quienes concluyeron que las estatinas no muestran un impacto clínicamente relevante en los niveles de Lp(a), y que no hay diferencia significativa entre los diferentes tipos y dosis de estatinas. Sin embargo, estudios de gran escala publicados recientemente muestran resultados opuestos. Por ejemplo, Feng et al. (2023), llevaron a cabo un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó a 200,000 personas, con un seguimiento longitudinal de hasta 10 años; en este estudio se encontró que el uso de estatinas se asoció con un mayor riesgo de elevación de Lp(a) en comparación con aquellos que no las usaban.

No está completamente claro por qué existe tanta disparidad en la evidencia. Una posible explicación radica en los métodos utilizados para medir la Lp(a), lo cual sería coherente dada la naturaleza heterogénea de la apo(a). Existe una notable variabilidad en el tamaño de la proteína apo(a), con más de 40 isoformas diferentes, lo que conlleva a la existencia de más de 40 tamaños distintos de partículas de Lp(a). Esta diversidad es excepcional y contrasta con la típica uniformidad en el tamaño que caracteriza a otras proteínas circulantes. En la mayoría de personas, más del 80% poseen dos variantes de apo(a) de diferentes tamaños, cada una heredada de uno de sus progenitores. Por ejemplo, una persona puede tener dos isoformas pequeñas, una pequeña y otra grande, o dos isoformas grandes. Los niveles de Lp(a) en la sangre están



influenciados por la producción total de apo(a) en cada una de estas variantes, siendo la contribución principal generalmente proveniente de la isoforma más pequeña (Tsimikas, 2017).

Dependiendo de la isoforma específica, hasta el 70% de la proteína puede estar compuesta por repeticiones altamente similares de KIV2. Estas repeticiones son la fuente de posibles problemas en las mediciones de Lp(a), particularmente relacionados con los anticuerpos y calibradores utilizados en los sistemas de ensayo. Es probable que los anticuerpos empleados para detectar apo(a) estén dirigidos hacia un patrón repetitivo presente en esta proteína. Como resultado, puede surgir un sesgo en las mediciones, con las siguientes consecuencias: las concentraciones de las isoformas más pequeñas con menos repeticiones de KIV, que comúnmente indican niveles elevados, pueden ser subestimadas en los resultados. Por otro lado, las cantidades de las isoformas más grandes con más repeticiones de KIV, que generalmente indican niveles bajos, pueden ser sobreestimadas (Kronenberg, 2022).

Será necesario estandarizar los métodos de medición de Lp(a) para garantizar la precisión y comparabilidad de los resultados entre diferentes laboratorios y estudios. A pesar de posibles discrepancias en la medición de los niveles de Lp(a), la noción de que las estatinas elevan dichos niveles no carece de fundamento. Las estatinas tienden a aumentar los niveles de Lp(a) en un 10% a 20%, particularmente cuando se analizan los datos como niveles pre y post-tratamiento con estatinas en pacientes individuales, en lugar de los niveles promedio en grupos (Tsimikas, 2017). Una posible explicación radica en que las estatinas no solo inducen la expresión del receptor de LDL, sino también la del ARNm de la lipoproteína(a), lo que contribuye al aumento en la síntesis de apolipoproteína(a). Esto sugiere que el incremento en la concentración de Lp(a) asociado con la terapia de estatinas se debe, al menos en parte, a un aumento en la producción de Lp(a) (Tsushima et al., 2023).

La influencia de los factores genéticos suele ser predominante en los niveles de Lp(a), pero se ha observado en la literatura que ciertas enfermedades también pueden ejercer un efecto sobre estos niveles. Por ejemplo, enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso



sistémico, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida y la insuficiencia renal crónica se han asociado comúnmente con niveles elevados de Lp(a) (Fujino & Nicholls, 2023). Sin embargo, esta revisión sistemática ha descrito una correlación inversa entre la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y los niveles de Lp(a), lo cual resulta paradójico dado que tanto la Lp(a) como la DM2 son factores de riesgo para la aterosclerosis (Kostner & Kostner, 2022). Una posible explicación para esta paradoja podría encontrarse en estudios in vitro que sugieren que las altas concentraciones de insulina pueden suprimir la síntesis de apo(a) a nivel post-transcripcional (Lamina & Ward, 2022). Esta observación adquiere sentido dado que los pacientes con diabetes tipo 1 muestran niveles de Lp(a) similares a los de individuos sanos, siempre y cuando mantengan un adecuado control de la enfermedad y no presenten disfunción renal (Kostner & Kostner, 2022).

CAPITULO VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En la mayoría de los ensayos clínicos analizados en esta revisión sistemática, no se encontró un efecto significativo en los niveles de Lp(a) después del tratamiento con estatinas en diversos grupos de pacientes, que incluyen aquellos con antecedentes de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, estenosis aórtica calcificada y diabetes mellitus. Sin embargo, debido a la alta variabilidad de la apo(a), es probable que estos resultados no sean exactamente precisos. Para futuras investigaciones sobre la Lp(a), será fundamental estandarizar los métodos de medición. En todo caso, es evidente que las estatinas muestran una eficacia limitada, lo que subraya la necesidad imperiosa de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas.

En la práctica clínica actual, la medición rutinaria de la lipoproteína(a) aún no se encuentra ampliamente implementada. Resulta fundamental impulsar su reconocimiento como un factor de riesgo cardiovascular independiente en las guías clínicas, lo que facilitaría su incorporación en el perfil lipídico habitual. Esto permitiría una identificación más temprana de pacientes con niveles elevados y, en consecuencia, una intervención oportuna. Por ello, se recomienda promover su evaluación, especialmente en personas con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura, eventos aterotrombóticos sin causa aparente o niveles persistentemente elevados de colesterol LDL.



BIBLIOGRAFÍA

- Arvanitis, M., & Lowenstein, C. J. (2023). Dyslipidemia. *Annals of Internal Medicine*, 176(6), ITC81–ITC96. <https://doi.org/10.7326/AITC202306200>
- Bhatia, H. S., Becker, R. C., Leibundgut, G., Patel, M., Lacaze, P., Tonkin, A., Narula, J., & Tsimikas, S. (2023). Lipoprotein(a), platelet function and cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology* 2023, 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00947-2>
- Capoulade, R., Chan, K. L., Yeang, C., Mathieu, P., Bossé, Y., Dumesnil, J. G., Tam, J. W., Teo, K. K., Mahmut, A., Yang, X., Witztum, J. L., Arsenault, B. J., Després, J. P., Pibarot, P., & Tsimikas, S. (2015). Oxidized phospholipids, lipoprotein(a), and progression of calcific aortic valve stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 66(11), 1236–1246. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2015.07.020>
- Chemello, K., Chan, D. C., Lambert, G., & Watts, G. F. (2022). Recent advances in demystifying the metabolism of lipoprotein(a). *Atherosclerosis*, 349, 82–91. <https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2022.04.002>
- de Boer, L. M., Hof, M. H., Wiegman, A., Stroobants, A. K., Kastelein, J. J. P., & Hutten, B. A. (2022). Lipoprotein(a) levels from childhood to adulthood: Data in nearly 3,000 children who visited a pediatric lipid clinic. *Atherosclerosis*, 349, 227–232. <https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2022.03.004>
- Enas, E. A., Varkey, B., Dharmarajan, T. S., Pare, G., & Bahl, V. K. (2019). Lipoprotein(a): An independent, genetic, and causal factor for cardiovascular disease and acute myocardial infarction. *Indian Heart Journal*, 71(2), 99. <https://doi.org/10.1016/J.IHJ.2019.03.004>
- Feng, T., Li, Y., Xue, X., Yang, W., Li, Q., Huang, Y., Zhu, T., Wang, J., Xu, L., Li, X., Gao, J., Sun, S., Zhu, B., Zhang, S. Y., Cao, B., Xuan, J., Zhao, Z., & Qian, B. (2023). Association of statin use and increase in lipoprotein(a): a real-world database research. *European Journal of Medical Research*, 28(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/S40001-023-01155-X>



- Fogacci, F., Di Micoli, V., Sabouret, P., Giovannini, M., & Cicero, A. F. G. (2024). Lifestyle and Lipoprotein(a) Levels: Does a Specific Counseling Make Sense? *Journal of Clinical Medicine* 2024, Vol. 13, Page 751, 13(3), 751. <https://doi.org/10.3390/JCM13030751>
- Fujino, M., & Nicholls, S. J. (2023). Lipoprotein(a): cardiovascular risk and emerging therapies. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 21(4), 259–268. <https://doi.org/10.1080/14779072.2023.2197593>
- Gomez-Delgado, F., Raya-Cruz, M., Katsiki, N., Delgado-Lista, J., & Perez-Martinez, P. (2024). Residual cardiovascular risk: When should we treat it? *European Journal of Internal Medicine*, 120, 17–24. <https://doi.org/10.1016/J.EJIM.2023.10.013>
- Haddaway, N. R., Page, M. J., Pritchard, C. C., & McGuinness, L. A. (2022). PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis. *Campbell Systematic Reviews*, 18(2), e1230. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/cl2.1230>
- Handelsman, Y., Jellinger, P. S., Guerin, C. K., Bloomgarden, Z. T., Brinton, E. A., Budoff, M. J., Davidson, M. H., Einhorn, D., Fazio, S., Fonseca, V. A., Garber, A. J., Grunberger, G., Krauss, R. M., Mechanick, J. I., Rosenblit, P. D., Smith, D. A., & Wyne, K. L. (2020). Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Algorithm - 2020 Executive Summary. *Endocrine Practice : Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 26(10), 1196–1224. <https://doi.org/10.4158/CS-2020-0490>
- Khera, A. V., Everett, B. M., Caulfield, M. P., Hantash, F. M., Wohlgemuth, J., Ridker, P. M., & Mora, S. (2014). Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: An analysis from the JUPITER trial (justification for the use of statins in prevention: An intervention trial



evaluating rosuvastatin). *Circulation*, 129(6), 635–642.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004406>

Kollerits, B., Drechsler, C., Krane, V., Lamina, C., März, W., Dieplinger, H., Ritz, E., Wanner, C., & Kronenberg, F. (2016). Lipoprotein(a) concentrations, apolipoprotein(a) isoforms and clinical endpoints in haemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus: Results from the 4D Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 31(11), 1901–1908. <https://doi.org/10.1093/NDT/GFV428>

Kostner, K. M., & Kostner, G. M. (2022). Lp(a) and the Risk for Cardiovascular Disease: Focus on the Lp(a) Paradox in Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7), 3584. <https://doi.org/10.3390/IJMS23073584>

Koutsogianni, A. D., Liamis, G., Liberopoulos, E., Adamidis, P. S., & Florentin, M. (2023). Effects of Lipid-Modifying and Other Drugs on Lipoprotein(a) Levels—Potent Clinical Implications. *Pharmaceuticals 2023, Vol. 16, Page 750*, 16(5), 750. <https://doi.org/10.3390/PH16050750>

Krittanawong, C., Maitra, N. S., El-Sherbini, A. H., Shah, N., Lavie, C. J., Shapiro, M. D., & Virani, S. S. (2023). Lipoprotein(a) in clinical practice: A guide for the clinician. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 79, 28–36. <https://doi.org/10.1016/J.PCAD.2023.07.006>

Kronenberg, F. (2022). Lipoprotein(a) measurement issues: Are we making a mountain out of a molehill? *Atherosclerosis*, 349, 123–135. <https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2022.04.008>

Kronenberg, F., Mora, S., Stroes, E. S. G., Ference, B. A., Arsenault, B. J., Berglund, L., Dweck, M. R., Koschinsky, M., Lambert, G., Mach, F., Mcneal, C. J., Moriarty, P. M., Natarajan, P., Nordestgaard, B. G., Parhofer, K. G., Virani, S. S., Von Eckardstein, A., Watts, G. F., Stock, J. K., ... Catapano, A. L. (2022). Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *European Heart Journal*, 43, 3925–3946. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361>



- Lamina, C., & Ward, N. C. (2022). Lipoprotein (a) and diabetes mellitus. *Atherosclerosis*, 349, 63–71. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.016>
- McGuinness, L. A., & Higgins, J. P. T. (2020). Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Research Synthesis Methods*, n/a(n/a). <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>
- Min, L., Shao, S., Wu, X., Cong, L., Liu, P., Zhao, H., & Luo, Y. (2013). Anti-inflammatory and anti-thrombogenic effects of atorvastatin in acute ischemic stroke. *Neural Regeneration Research*, 8(23), 2144–2154. <https://doi.org/10.3969/J.ISSN.1673-5374.2013.23.004>
- Nestel, P. J., Barnes, E. H., Tonkin, A. M., Simes, J., Fournier, M., White, H. D., Colquhoun, D. M., Blankenberg, S., & Sullivan, D. R. (2013). Plasma lipoprotein(a) concentration predicts future coronary and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 33(12), 2902–2908. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.302479>
- Pearson, G. J., Thanassoulis, G., Anderson, T. J., Barry, A. R., Couture, P., Dayan, N., Francis, G. A., Genest, J., Grégoire, J., Grover, S. A., Gupta, M., Hegele, R. A., Lau, D., Leiter, L. A., Leung, A. A., Lonn, E., Mancini, G. B. J., Manjoo, P., McPherson, R., ... Wray, W. (2021). 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Canadian Journal of Cardiology*, 37(8), 1129–1150. <https://doi.org/10.1016/J.CJCA.2021.03.016/ATTACHMENT/39F9128C-F265-4776-A437-EE3374136DF0/MMC1.PDF>
- Reyes-Soffer, G., Ginsberg, H. N., Berglund, L., Duell, P. B., Heffron, S. P., Kamstrup, P. R., Lloyd-Jones, D. M., Marcovina, S. M., Yeang, C., & Koschinsky, M. L. (2022). Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arteriosclerosis*,



Thrombosis, and Vascular Biology, 42(1), e48.
<https://doi.org/10.1161/ATV.000000000000147>

Rikhi, R., Hammoud, A., Ashburn, N., Snively, A. C., Michos, E. D., Chevli, P., Tsai, M. Y., Herrington, D., & Shapiro, M. D. (2022). Relationship of low-density lipoprotein-cholesterol and lipoprotein(a) to cardiovascular risk: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*, 363, 102–108. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.10.004>

Sosnowska, B., Surma, S., & Banach, M. (2022). Targeted Treatment against Lipoprotein (a): The Coming Breakthrough in Lipid Lowering Therapy. *Pharmaceuticals*, 15(12). <https://doi.org/10.3390/PH15121573>

Tasdighi, E., Adhikari, R., Almaadawy, O., Leucker, T. M., & Blaha, M. J. (2024). LP(a): Structure, Genetics, Associated Cardiovascular Risk, and Emerging Therapeutics. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 64, 135–157. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-PHARMTOX-031023-100609>

Tsimikas, S. (2017). A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(6), 692–711. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2016.11.042>

Tsimikas, S., & Stroes, E. S. G. (2020). The dedicated “Lp(a) clinic”: A concept whose time has arrived? *Atherosclerosis*, 300, 1–9. <https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2020.03.003>

Tsushima, T., Tsushima, Y., Sullivan, C., & Hatipoglu, B. (2023). Lipoprotein(a) and Atherosclerotic Cardiovascular Disease, the Impact of Available Lipid-Lowering Medications on Lipoprotein(a): An Update on New Therapies. *Endocrine Practice*, 29(6), 491–497. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.12.011>

Wang, X., Li, J., Ju, J., Fan, Y., & Xu, H. (2021). Effect of different types and dosages of statins on plasma lipoprotein(a) levels: A network meta-analysis. *Pharmacological Research*, 163, 105275. <https://doi.org/10.1016/J.PHRS.2020.105275>



Zago, V. H. de S., dos Santos, J. E. T., Danelon, M. R. G., da Silva, R. M. M., Panzoldo, N. B., Parra, E. S., Alexandre, F., Virgínio, V. W. de M., Quintão, E. C. R., & de Faria, E. C. (2013). Effects of atorvastatin and T-786C polymorphism of eNOS gene on plasma metabolic lipid parameters. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 100(1), 14–20. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2012005000120>

Zhu, L., Fang, Y., Gao, B., Jin, X., Zheng, J., He, Y., & Huang, J. (2022). Effect of an increase in Lp(a) following statin therapy on cardiovascular prognosis in secondary prevention population of coronary artery disease. *BMC Cardiovascular Disorders*, 22(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/S12872-022-02932-Y/TABLES/4>