

# PLASMAFÉRESIS DE DOBLE FILTRACIÓN COMO PREVENCIÓN SECUNDARIA EN LA HIPER LIPOPROTEINA-A

## 1. ANTECEDENTES DE INTERÉS

Varón de 58 años:

- Hipertensión arterial secundaria a enfermedad renal crónica (ERC); bien controlada y sin repercusión sistémica.
- Dislipemia en tratamiento con estatina y ezetimibe.
- Glucemia basal alterada, sin criterios de diabetes mellitus.
- Insuficiencia aórtica moderada asintomática, desde al menos 2021.
- ERC secundaria a poliquistosis del adulto, en tratamiento con hemodiálisis desde 2010.
- Primer trasplante renal de donante cadáver en enero de 2011. Recibe terapia de inducción con timoglobulina y triple terapia estándar. Conversión de micofenolato a sirolimus en el 5º mes postrasplante (protocolo 0468E8-4500-WW). Aparición de proteinuria en febrero de 2022 con biopsia compatible glomerulopatía del trasplante (g3, cg3, ptc0, C4d0), con anticuerpos anti-HLA negativos. Cambio de esquema terapéutico a tacrolimus-micofenolato. Función renal óptima con Cr 1.3 mg/dl, FGe 58 ml/min y proteinuria entre 0.5-1 g/24h.

## 2. ENFERMEDAD ACTUAL

En consulta de trasplante en febrero 2023 se detectan cambios electrocardiográficos sugestivos de IAM evolucionado en EKG de revisión anual. El paciente refiere, tras ser interrogado, haber tenido hacía más de un mes un episodio de dolor torácico centro-opresivo leve de segundos de duración mientras realizaba ejercicio físico. Se solicita ecocardiograma urgente que muestra aneurisma medio-apical septal, alteraciones de la contractilidad y FEVI deprimida (previa normal).

Con estos datos se consulta con Cardiología, que ingresa al paciente para estudio. Durante ingreso se realiza cateterismo que muestra oclusión total de la arteria descendente anterior ostial, con circulación colateral y ecocardiograma transesofágico donde se visualiza disfunción sistólica ventricular grave (20%), aneurisma medio-apical septal, hipocinesia inferior, anterior y septal basal, además de insuficiencia aórtica severa. Se inicia tratamiento neurohormonal con sacubitril-valsartan, dapagliflozina y eplerenona, además de rehabilitación cardíaca y es dado de alta.

En mayo de 2023 se realiza bypass coronario con arteria mamaria interna izquierda a arteria descendente anterior y sustitución valvular aórtica por prótesis mecánica. Recuperación posterior de la función ventricular izquierda.

Dado que el paciente tenía todos los factores de riesgo cardiovascular clásicos controlados, se realiza un despistaje de otros factores de riesgo menos habituales y se detecta la presencia de cifras de lipoproteína a [Lp(a)] muy elevadas (160 mg/dl; rango de normalidad: 0-30 mg/dl).

## 3. EXPLORACIÓN FÍSICA

Auscultación cardio-pulmonar: Tonos rítmicos, clic aórtico. Sin ruidos sobreañadidos. Cicatriz de esternotomía media.

Abdominal: Blando y depresible. Sin masas ni megalias. Injerto en fosa ilíaca derecha. No signos de irritación peritoneal.

Extremidades: Pulsos palpables y simétricos. Sin edemas.

#### 4. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Resonancia magnética cardíaca al alta de Cardiología (21/02/2023): Ventrículo izquierdo dilatado con adelgazamiento y acinesia de segmentos medio y distal de septo anterior, cara anterior y ápex. Función sistólica deprimida calculada en 20%. Existe realce tardío de gadolinio con patrón isquémico transmural en los segmentos afectados sugestivo de ausencia de viabilidad. Disfunción ventricular derecha con FEVD del 35%. Válvula aórtica bicúspide por fusión de los velos coronarios izquierdo y derecho. Insuficiencia aórtica severa con fracción regurgitante de 38%.
- Analítica sanguínea de revisión tras alta de Cardiología: Hb 15.8 g/dl, creatinina 1.24 mg/dl, FGe 65 ml/min, urea 54 mg/dl, glucosa 105 mg/dl, colesterol total 132 mg/dl, HDL 31 mg/dl, LDL 70 mg/dl, triglicéridos 157 mg/dl, ácido úrico 5.4 mg/dl, NT-proBNP 560 pg/ml, Apo A1 101 mg/dl, Apo B 91 mg/dl, ApoB/A1 0.88, Lp(A) 160 mg/dl, HbA1c 6%.

#### 5. DIAGNÓSTICO: INFARTO ANTERIOR DE MIOCARDIO SILENTE EVOLUCIONADO E INSUFICIENCIA AÓRTICA SEVERA POR ELEVACIÓN DE LIPOPROTEÍNA A [LP(A)].

#### 6. TRATAMIENTO

Se consiguió la estabilización y recuperación cardiológica a través de la terapia quirúrgica (bypass coronario y prótesis mecánica aórtica) y médica con tratamiento neurohormonal. Sin embargo, la presencia de cifras de Lp(a) elevadas a pesar de tratamiento hipolipemiente con estatina-ezetimibe, nos hace pensar en que pueda tratarse del principal agente causal. Dado que el paciente tenía un alto riesgo de recidiva y/o progresión de su enfermedad arteriosclerótica, en mayo de 2024 se decide realizar fístula arterio-venosa e iniciar doble filtración quincenal como medida de prevención secundaria. La detección de rebote marcado de los valores de Lp(a) tras las sesiones de aféresis nos llevó a añadir al tratamiento un inhibidor de PCSK9, Evolocumab, en octubre de 2024.

#### 7. EVOLUCIÓN DISCUSIÓN

La lipoproteína (a) o Lp(a) es una partícula de lipoproteína que se produce en el hígado, compuesta de una apolipoproteína (a) unida a una partícula de LDL, y se encuentra en el plasma sanguíneo. Los niveles plasmáticos de Lp(a) dependen del tamaño de las isoformas de apolipoproteína (a), que está determinado genéticamente, y explican la mayor parte de la variabilidad observada en diferentes poblaciones y grupos étnicos.

La Lp(a) elevada produce afectación cardiovascular a través de tres mecanismos: aterosclerosis acelerada, estenosis valvular aórtica y trombosis, con un riesgo relativo de ECV entre 1.7-3. La Lp(a) contribuye a la formación de placas ateroscleróticas por su contenido de apoB y fosfolípidos oxidados, que inducen a la inflamación vascular y disfunción endotelial. Además, presenta características estructurales con el plasminógeno, por lo que permite inhibir la fibrinólisis y favorece la formación de trombos. Este efecto proinflamatorio y procalcificante también se asocia con la progresión de la calcificación y estenosis de la válvula aórtica. La elevación de Lp(A) también se ha asociado de manera menos frecuente con valvulopatías como la insuficiencia aórtica.

La causa principal de la elevación de Lp(A) es genética en un 70-90%, a través del número de repeticiones del dominio kringle IV tipo 2 (KIV2) dentro del gen LPA en el brazo largo del

cromosoma 6. Un menor número de repeticiones de KIV2 se asocia a niveles más altos de Lp(A). Factores no genéticos como la inflamación o la enfermedad renal pueden modificar los niveles, aunque en una proporción muy baja. Los niveles de Lp(A) se establecen desde la infancia y permanecen estables durante la vida. Por ello, la American Heart Association (AHA) recomienda su medición, al menos, una vez en la vida en pacientes con alto riesgo cardiovascular.

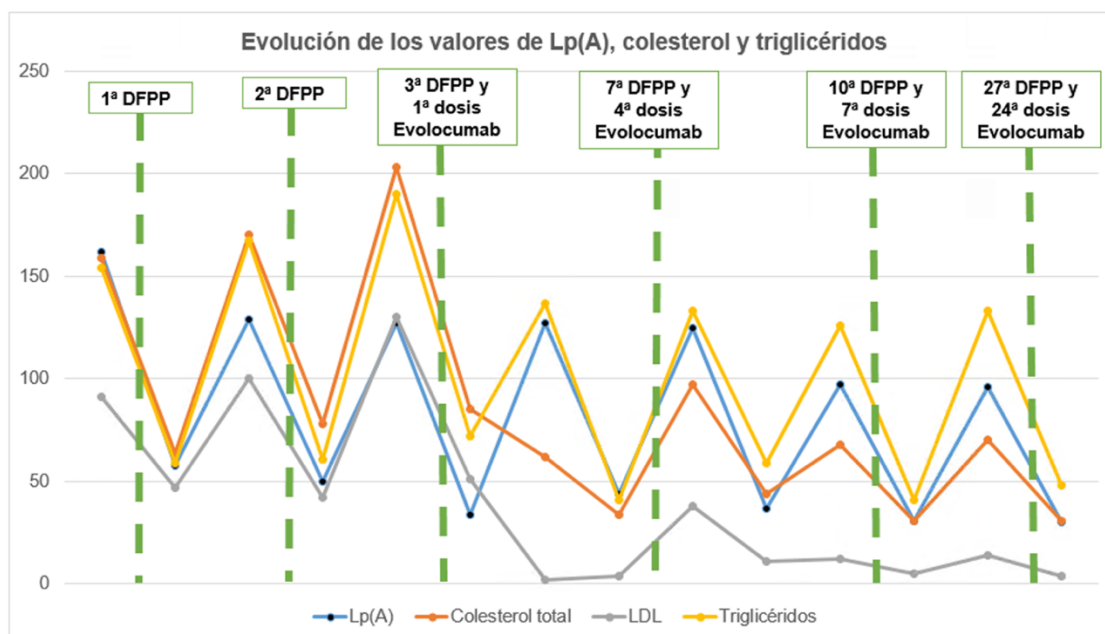
Dentro de las opciones terapéuticas para disminuir los niveles de Lp(A), hay pocas terapias que hayan demostrado reducir sus valores de manera significativa, tal y como se muestra en la tabla 1. Todavía no está claro el grado de reducción necesaria para obtener un beneficio clínicamente significativo, aunque se ha sugerido reducciones absolutas importantes sobre 65-100mg/dl para disminuir el riesgo de cardiopatía isquémica.

Opciones terapéuticas	Reducción de % de Lp(A)
Estatinas	0.89%
Ezetimiba	0.81%
Ácido bempedoico	+0.1%
Fibratos	2.30 %
Ácidos grasos omega-3	2.1%
Niacina	25-37%
Inhibidores PCSK9	20-29%
Inclisiran	22%
Aféresis de lipoproteínas	85%
Oligonucleótidos antisentido (pelacarsen) y agentes de ARN interferente (olpasiran, lepodisiran, SLN360).	Se prevé una reducción del 80-95% en los estudios actualmente en fase I-III [OCEAN(a) y ACCLAIM-Lp(a)].

Tabla 1. Opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de la hiper Lp(A) y porcentaje de reducción.

Nuestro paciente ya estaba en tratamiento con atorvastatina-ezetimibe por dislipemia, incluso antes del evento cardiovascular. Por ello, se decidió iniciar tratamiento con aféresis (doble filtración) quincenal, que es la técnica disponible que ha demostrado una reducción más importante de Lp(A). Tras observar que tras las sesiones de aféresis había un rebote en los niveles de Lp(A) y que los niveles no disminuían lo esperado, se decidió por añadir al tratamiento un inhibidor de PCSK9 (Evolocumab). En la gráfica 1 se puede observar la evolución de Lp(A), colesterol y triglicéridos tras iniciar aféresis y Evolocumab.

A día de hoy, nuestro paciente sigue con biterapia con aféresis quincenal (32 sesiones en total) y Evolocumab subcutáneo quincenal tras la sesión de aféresis, además de atorvastatina-ezetimibe, sin ningún tipo de efecto adverso ni nuevos eventos cardiovasculares. La AHA recomienda mantener la aféresis de Lp(A) de manera indefinida y continuada para la prevención secundaria, mientras no existan alternativas eficaces ni efectos adversos.



Gráfica 1. Evolución de Lp(A), colesterol y triglicéridos tras iniciar tratamiento. DFPP: plasmaféresis de doble filtración.

## 8. RESUMEN FINAL

La presencia de cifras elevadas de Lp(a) se asocia de forma independiente con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, incluso en pacientes con colesterol LDL controlado, por lo que se consolida como un biomarcador y objetivo terapéutico emergente en la prevención cardiovascular. Las opciones terapéuticas disponibles a día de hoy no son capaces de normalizar los valores de Lp(A). La terapia más efectiva actualmente es la aféresis. Hemos presentado un caso de prevención secundaria de evento cardíaco basado en el tratamiento de cifras de Lp(a) elevadas mediante aféresis de doble filtración. Además, este caso es un ejemplo de que hay que identificar causas no clásicas que aumenten el riesgo cardiovascular. Lp(a) no se mide de rutina y nos plantea la disyuntiva de si es necesario incluirla dentro de la analítica habitual que hacemos a nuestros pacientes, al menos una determinación, dado que no se modifica de forma significativa en el tiempo y puede ser un factor de riesgo cardiovascular a tener en cuenta.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

- Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, Duell PB, Heffron SP, Kamstrup PR, Lloyd-Jones DM, Marcovina SM, Yeang C, Koschinsky ML; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; and Council on Peripheral Vascular Disease. 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 Jan;42(1):e48-e60. doi: 10.1161/ATV.000000000000147.
- Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *Lancet.* 2024 Sep 28;404(10459):1255-1264. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01308-4.
- Xie S, Galimberti F, Olmastroni E, Carugo S, Catapano AL, Casula M; META-LIPID Group. Effect of lipid-lowering therapies on lipoprotein(a) levels: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis.* 2025 Sep;408:120420. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2025.120420.