

Lipoproteína (a) en suero durante el tratamiento con aféresis de LDL en la hipercolesterolemia familiar homocigótica

M.A. Lasunción, J.L. Teruel*, J.J. Álvarez, D. Gómez-Coronado, J. Ortuño* y E. Herrera

Servicios de Bioquímica-Investigación y *Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid.

FUNDAMENTO: Dada la doble condición aterogénica y antifibrinolítica de la lipoproteína (a) (o Lp (a)) y su carácter de factor de riesgo cardiovascular, se ha analizado la evolución de la concentración plasmática de esta lipoproteína durante el tratamiento con aféresis de LDL en un paciente con hipercolesterolemia familiar homocigótica.

MÉTODOS: Varón de 9 años con déficit funcional de receptor LDL tratado con aféresis de LDL mediante columnas de sulfato de dextrán, semanalmente a lo largo de un año. Se tomaron muestras de suero en condiciones basales y después de cada sesión de aféresis, así como muestras de plasma del propio sistema de perfusión para analizar la capacidad de retención de lipoproteínas por aquellas columnas. Las muestras se procesaron para la valoración de Lp (a) mediante ELISA con anticuerpo policlonal.

RESULTADOS: Al inicio del tratamiento, la concentración sérica de Lp (a) en el paciente era muy alta (997 mg/l), que se ha reducido progresivamente con las sucesivas sesiones de aféresis. Actualmente, la concentración máxima de Lp (a) que alcanza el paciente es ligeramente superior a 400 mg/l y la mínima (postaféresis) es inferior a 50 mg/l. Las columnas de sulfato de dextrán retienen con alta afinidad y capacidad todas las lipoproteínas que contienen apo B, incluidas las LDL y la Lp (a), de manera que en cada sesión, mediante el tratamiento de tres veces el volumen plasmático del paciente, se reduce la concentración sérica de Lp (a) en un 85 %. Tras la aféresis se produce un progresivo ascenso en su concentración y el análisis cinético de estos datos ha permitido estimar la tasa catabólica fraccional de la Lp (a) en este paciente en 0,08 acervos/día. El tratamiento con lovastatina no modificó ni este parámetro ni la concentración circulante de Lp (a).

CONCLUSIONES: Al cabo de un año de sesiones semanales continuadas de aféresis, la concentración media de Lp (a) del paciente es menor de 300 mg/l, que puede considerarse fuera de riesgo. Por lo tanto, la aféresis con columnas de sulfato de dextrán es un tratamiento sumamente eficaz para la reducción de las concentraciones séricas tanto de LDL como de Lp (a) en la hipercolesterolemia familiar homocigótica.

Serum lipoprotein (a) levels under LDL-apheresis treatment in homozygous familial hypercholesterolemia

BACKGROUND: Due to the double atherogenic and antifibrinolytic action of lipoprotein (a) (Lp (a)) and its predictive value of cardiovascular disease in hypercholesterolemic patients, we document in the present work the changes in Lp (a) levels of a patient with homozygous familial hypercholesterolemia after one year of LDL-apheresis treatment.

METHODS: A child with LDL-receptor deficiency under weekly LDL-apheresis treatment with dextran-sulfate columns. Serum samples were taken in basal conditions (pre-apheresis) and post-apheresis, as well as from the perfusion system to evaluate the lipoprotein retention capacity of the columns. Samples were processed for Lp (a) determination by ELISA with polyclonal antibodies.

RESULTS: When the treatment was initiated, the patient's Lp (a) serum levels were very high (997 mg/l), and they reduced progressively with the apheresis sessions. After one year of treatment, maximum Lp (a) concentration is only slightly higher than 400 mg/l, whereas minimum Lp (a) concentration is lower than 50 mg/l. Dextran-sulfate columns in the apheresis system retain every lipoprotein containing apo B, including LDL and Lp (a), with high affinity and high capacity in such a way that the treatment of three-fold the plasma volume of the patient results in an 85 % decrease of Lp (a) levels. After each LDL-apheresis treatment, there is a progressive increase in Lp (a) concentration. The analysis of these data allowed the estimation of the fractional catabolic rate of Lp (a) in the patient, which was 0.08 pools/day. Simultaneous treatment with lovastatin (20 mg/day) did not alter this parameter or Lp (a) serum concentration.

CONCLUSIONS: After one year of weekly LDL-apheresis treatment, the patient's average Lp (a) serum concentration is lower than 300 mg/l, which is below the risk threshold level. Therefore, apheresis with dextran-sulfate columns is a very effective treatment for the reduction of both LDL and Lp (a) serum concentrations in homozygous familial hypercholesterolemia.

Med Clin (Barc) 1992; 99: 541-544

Correspondencia: Dr. M.A. Lasunción. Unidad de Dislipemias. Servicio de Bioquímica-Investigación. Hospital Ramón y Cajal. Carretera de Colmenar Viejo, km 9. 28034 Madrid.

Manuscrito aceptado el 16-6-1992

La hipercolesterolemia familiar homocigótica se manifiesta por la extrema elevación de la concentración sérica de LDL por la falta de receptores LDL funcionales en las células de dichos pacientes¹. Este defecto se traduce en una prolongada permanencia de las LDL en el plasma, que probablemente favorece su oxidación y su captación por los macrófagos a través del receptor de LDL modificadas². Esta condición, independientemente o junto con alguna otra circunstancia, como la lesión del endotelio vascular, la disminución del transporte de colesterol por las HDL o la alteración del metabolismo del macrófago o de las células musculares lisas, es el origen del acelerado desarrollo de la aterosclerosis en estos pacientes y la causa de su altísimo riesgo cardiovascular.

Numerosos estudios epidemiológicos señalan que la lipoproteína (a) o Lp (a) es un factor de riesgo cardiovascular³⁻⁵. Dos estudios contemporáneos entre sí de distintos autores, sobre pacientes afectados de hipercolesterolemia familiar, coinciden en observar que el factor con mayor poder de discriminación entre los que presentan enfermedad isquémica coronaria y los que no, es la concentración plasmática de Lp (a)^{6,7}. Como un reflejo de la homología estructural entre la apo (a) y el plasminógeno^{8,9}, se ha observado en diferentes sistemas que la Lp (a) se comporta como un inhibidor competitivo de este último^{10,11} y, por extensión, se admite que interfiere en la fibrinólisis¹². Aunque el estudio sobre el significado fisiológico y el papel aterotrombótico de la Lp (a) es todavía incipiente, la mencionada acción antifibrinolítica podría explicar su carácter de factor de riesgo cardiovascular y su especial relevancia en los pacientes con hipercolesterolemia, en los que el proceso aterosclerótico está favorecido por su alteración en el metabolismo de las LDL.

El tratamiento más eficaz de la hipercolesterolemia familiar homocigótica es la aféresis de LDL, técnica que consiste en la extracción de las lipoproteínas que contienen apo B-100. Entre las diversas modalidades, una de las más específicas es la que utiliza columnas de sulfato de dextrán¹³. El Hospital Ramón y Cajal de Madrid dispone de uno de dichos

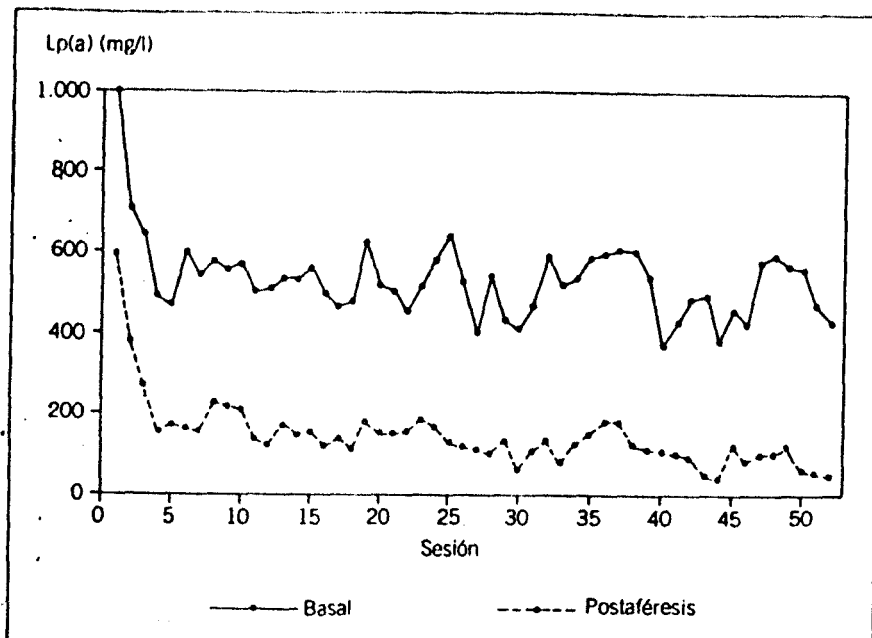


Fig. 1. Evolución de la concentración sérica de lipoproteína (a) durante el tratamiento con aféresis de LDL. Entre las sesiones 15 y 39 el paciente recibió tratamiento simultáneo con lovastatina (20 mg/día). El volumen de plasma tratado en cada sesión de aféresis fue variable: 1, 1,5 y 2 l en las tres primeras sesiones respectivamente, 2,5 l en las sesiones 4 a la 10, 3 l en las sesiones 11 a la 42 y 4 l en adelante.

equipos desde 1990, que se utiliza para el tratamiento de este tipo de pacientes. Para ello, se extrae de forma continua sangre del paciente, se separa el plasma por filtración y se hace pasar éste a través de la columna de sulfato de dextrán, donde se retienen las lipoproteínas que contienen apo B-100. Como se sabe, la propiedad de este polianión se aprovecha también en los métodos de precipitación del plasma para la determinación de colesterol HDL¹⁴. Dado que la Lp (a) contiene apo B-100 aparte de apo (a), nos interesó evaluar en el presente trabajo la capacidad de retención de Lp (a) a las columnas de sulfato de dextrán del equipo Kaneka MA 01, y analizar la evolución de la concentración plasmática de Lp (a) en un paciente con hipercolesterolemia familiar homocigótica tratado semanalmente con aféresis de LDL.

Observación clínica

Paciente

Varón de 9 años diagnosticado de hipercolesterolemia familiar a los 6 meses de edad. Al inicio del tratamiento en este hospital (diciembre de 1990), presentaba una colesterolemia de 24 mmol/l (930 mg/dl), colesterol LDL, 22,6 mmol/l (876 mg/dl), colesterol HDL, 0,98 mmol/l (38 mg/dl). Clínicamente presentaba xantomas en codos, rodillas y pliegues interdigitales en ambas manos, xantomas en tendones de Aquiles, xantelasma y arco corneal bilateral. La prueba de esfuerzo fue clínica y electrocardiográficamente normal y el estudio ecocardiográfico no mostró signos patológicos. El estudio de actividad del receptor LDL en linfocitos se realizó por el método de Cuthbert y Lipsky¹⁵ y reveló una muy baja actividad, compatible con su condición homocigótica para esta enfermedad. Otros aspectos sobre la condición cli-

nica del paciente, historia familiar y evolución de los parámetros lipídicos a lo largo del tratamiento con aféresis de LDL, han sido publicados con anterioridad¹⁶⁻¹⁸.

Aféresis de LDL

Se ha realizado con un equipo Kaneka MA 01 (Yokogawa Electric Corporation, Tokio, Japón). La sangre del paciente se extrae a través de una fistula arteriovenosa a un flujo de unos 100 ml/min y es anticoagulada con heparina. Un filtro de polisulfona (Sulflux) separa las células sanguíneas del plasma, y éste se hace pasar a través de una columna que contiene sulfato de dextrán (Liposorber LA-15) (Kanekafuchi Chemical Industrial Co., Osaka, Japón). El plasma libre de las lipoproteínas que contienen apo B-100 se recombina con las células para reconstituir la sangre, que es reinfundida al paciente. El equipo dispone de dos columnas Liposorber que funcionan alternativamente con ciclos de regenerado, de manera que el volumen de plasma que puede tratarse es prácticamente ilimitado.

Métodos analíticos

Se tomaron muestras de sangre basal y durante cada sesión de aféresis, para la obtención del suero. Así mismo, se extrajeron muestras de plasma a la entrada y a la salida de la columna de sulfato de dextrán, simultáneamente, en diferentes momentos. Ambos tipos de muestras se procesaron para la determinación enzimática de colesterol total (Menarini Diagnósticos, Firenze, Italia) y de Lp (a) mediante ELISA con anticuerpo policlonal (TintElize Lp(a), BioPool, Umea, Suecia).

Resultados

En la figura 1 se representan los resultados de concentración sérica de Lp (a) en las muestras basales (preaféresis) y postaféresis a lo largo de 52 semanas de tratamiento. La concentración inicial de Lp (a) del paciente era de 997 mg/l, que descendió a 434 tras la primera sesión de

aféresis, en la que sólo fueron tratados 1.000 ml de plasma (73 % de su volumen plasmático total, aproximadamente). En los días posteriores a la aféresis, la concentración de Lp (a) fue ascendiendo hasta alcanzar los 708 mg/l a los 7 días, cuando fue sometido a la segunda sesión de aféresis. Tras esta nueva sesión la concentración de Lp (a) descendió a 284 mg/l, y este comportamiento en zigzag siguió produciéndose a lo largo de todo el tratamiento. En la última sesión considerada, la concentración basal era de 430 mg/l y la postaféresis, de tan sólo 38 mg/l.

Los mencionados descensos en la concentración de Lp (a) en cada sesión de aféresis de LDL se deben a la retención de la Lp (a) en la columna de sulfato de dextrán. Efectivamente, en la figura 2 se representan las concentraciones de Lp (a) en las muestras de plasma tomadas en el circuito de perfusión inmediatamente antes y después de la columna, en diferentes sesiones y tiempos de perfusión. Puede observarse que la retención fue prácticamente total en todos los casos, incluso cuando la concentración inicial era superior a 700 mg/l. Considerando que el flujo de plasma a través de la columna es de 50 ml/min, puede estimarse que la capacidad de retención de Lp (a) en cada ciclo de funcionamiento es superior a 400 mg.

En la figura 3 se representa la variación de la concentración de Lp (a) a lo largo de la aféresis, en función del volumen de plasma tratado. En dicha figura se recogen datos de diversas sesiones y diferentes tiempos de perfusión. Se observa una relación exponencial negativa entre ambos parámetros cuando el primero se expresa en tanto por ciento de la concentración basal de Lp (a) en cada sesión de aféresis. De acuerdo con estos resultados, el tratamiento del doble (200 % en la figura) del volumen plasmático del paciente en una misma sesión, consigue reducir la concentración de Lp (a) en un 70 % aproximadamente, que llega hasta el 85 % cuando se trata el triple (300 %).

Para determinar la evolución de la concentración sérica de Lp (a), ésta se determinó diariamente tras diferentes sesiones de aféresis. Puede observarse en la figura 4 que el ascenso de la concentración de Lp (a) es hiperbólico, con un incremento de unos 70 mg/l en los primeros días y un total de más de 300 mg/l en el intervalo de 7 días entre cada sesión. El análisis de estos datos mediante la ecuación de Apstein et al¹⁹ permite la estimación de la tasa catabólica fraccional (FCR) de la Lp (a) en plasma. La ecuación es: $\ln [C_0/C/C_0 - C_m] = -kt$, en donde C_0 es la concentración en el estado estacionario inicial, previo al tratamiento con aféresis de LDL, C_m es la concentra-

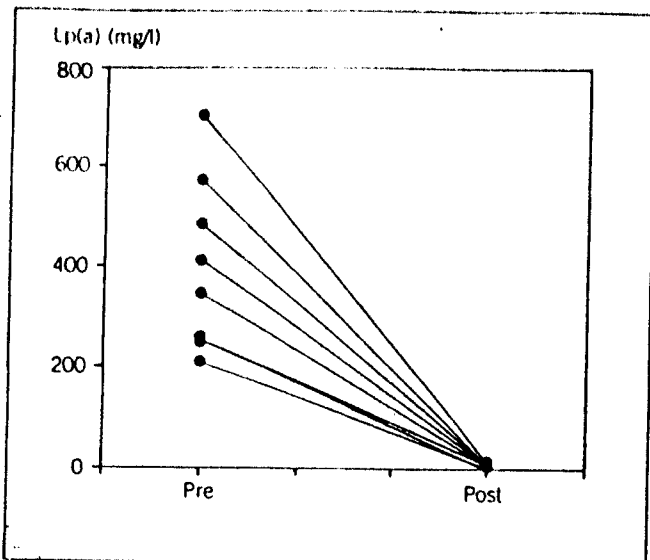


Fig. 2. Retención de lipoproteína (a) en la columna de sulfato de dextrán. Se tomaron muestras de plasma a la entrada (Pre) y a la salida (Post) de la columna simultáneamente, en diferentes sesiones y momentos de la aféresis de LDL.

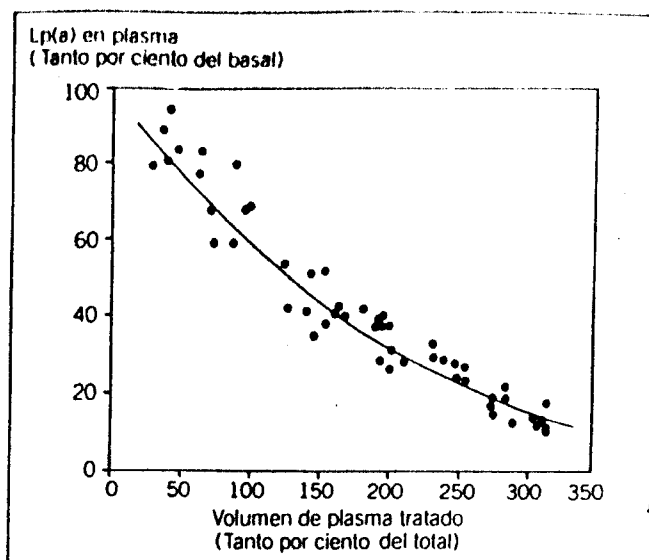


Fig. 3. Variación de la concentración sérica de lipoproteína (a) durante la sesión de aféresis de LDL. Los datos corresponden a diversas sesiones de aféresis de LDL y diferentes tiempos de tratamiento en cada una de ellas.

ción mínima postaféresis, C es la concentración en el tiempo t considerado, y k es una constante de primer orden, equivalente a la tasa catabólica fraccional. Dado que se disponía de 7 valores, correspondientes a los 7 días posteriores a la aféresis muestreada, el valor de k se estimó mediante el análisis de la regresión lineal con todos ellos. En el período considerado, en el que el paciente no tomaba ninguna otra medicación hipolipemiante, el valor de k fue de 0,081 acervos/día.

Con la intención de conseguir una reducción adicional de la colesterolemia, el paciente fue tratado simultáneamente con lovastatina (20 mg/día), desde la semana 15 a la 39, en la que se le retiró. Con respecto a la concentración sérica de Lp (a) puede observarse en la figura 1 que esta medicación no supuso ningún cambio apreciable con respecto a la etapa en la que sólo era tratado con aféresis de LDL. Por su parte, en cuanto a la evolución diaria entre dos sesiones de aféresis (fig. 4), tampoco hubo diferencias significativas entre ambas etapas. De hecho, la tasa catabólica fraccional estimada para la etapa de tratamiento simultáneo con lovastatina fue de 0,083 acervos/día, prácticamente idéntica a la observada en la etapa anterior.

Discusión

En el presente trabajo se documenta la evolución de la concentración sérica de Lp (a) en un paciente con hipercolesterolemia familiar homocigótica tratado semanalmente con aféresis de LDL durante

un año. Ese tratamiento se instauró para corregir su intensa hipercolesterolemia debida a la carencia de receptor LDL activo en sus células. Una hermana del paciente, diagnosticada también como homocigótica para esta enfermedad, había fallecido meses antes por muerte súbita a los 12 años de edad, lo que aconsejó iniciar este tratamiento en el niño y realizarlo intensivamente.

La Lp (a) se está revelando como un factor de riesgo cardiovascular independiente y con un alto valor predictivo³⁻⁵. El paciente objeto de este estudio, así como sus familiares directos poseían una elevada concentración sérica de Lp (a). De acuerdo con las observaciones de Seeds et al⁶ y de Wiklund et al⁷, esta doble condición de hipercolesterolemia y elevada Lp (a) presenta un altísimo riesgo de en-

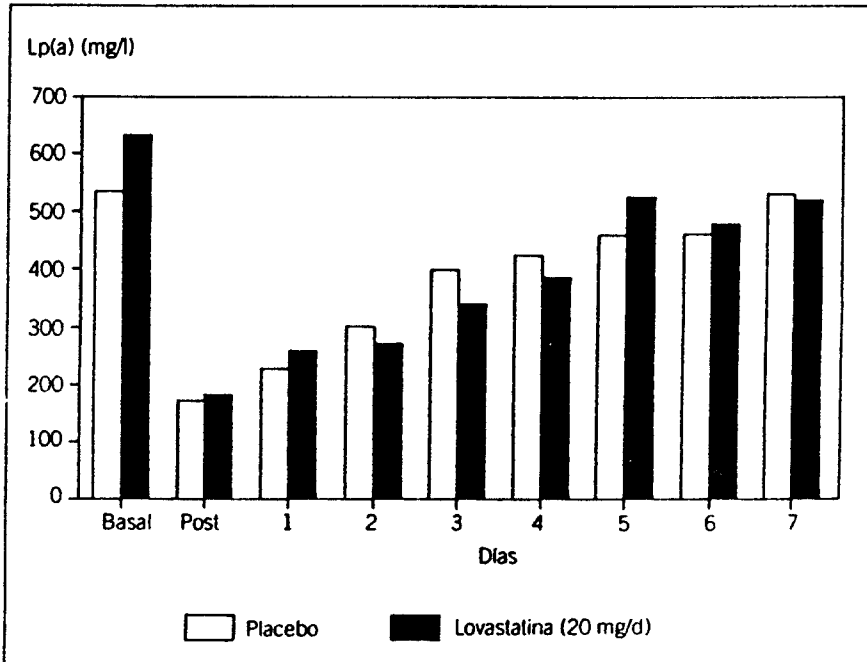


Fig. 4. Evolución diaria de la concentración sérica de lipoproteína (a) entre dos sesiones de aféresis de LDL y efecto de la lovastatina. Se muestran los resultados de dos periodos, el primero entre las sesiones 13 y 14 (placebo) y el segundo entre las sesiones 19 y 20, en el que el paciente estaba siendo tratado simultáneamente con lovastatina (20 mg/día).

fermedad coronaria cardíaca. Por lo tanto, el tratamiento de aféresis con columnas de sulfato de dextrán estaba doblemente justificado, por cuanto permitiría reducir las concentraciones de LDL y de Lp (a) de forma simultánea.

Hemos comprobado en el presente trabajo que la columna de sulfato de dextrán retiene con alta eficacia la Lp (a), dado que para un amplio rango de concentraciones en plasma, la Lp (a) es prácticamente indetectable una vez ha sido cromatografiado en la columna (fig. 2). Por otro lado, la capacidad de cada columna de Liposorber LA-15 es ilimitada en la práctica, por cuanto en cada ciclo de funcionamiento puede retener más de 1,5 g de apo B²⁰ y es regenerada automáticamente. Como consecuencia, ya en la primera sesión de aféresis a la que fue sometido el paciente, su concentración de Lp (a) se redujo en más del 41 % y hoy día, que se filtra aproximadamente tres veces el volumen plasmático, la reducción llega a más del 85 %. Estos datos son muy superiores a los obtenidos por otros autores mediante aféresis de inmunoadsorción o por precipitación con heparina (HELP)^{13,21,22}. Con el tratamiento continuado con aféresis de LDL, las concentraciones máxima y mínima de Lp (a) que alcanza el paciente escasamente superan los 500 y los 50 mg/l, respectivamente (fig. 1), por lo que la concentración media se sitúa por debajo del valor considerado de riesgo (300 mg/dl)³. El análisis cinético de los datos de evolución diaria de la concentración de Lp (a) tras las sesiones de aféresis¹⁹ nos ha permitido estimar la tasa catabólica fraccional de Lp (a) en este paciente. Se ha observado que es próxima a 0,08 acervos/día, que puede considerarse como muy baja. Amrstrong et al²² observaron en pacientes con hipercolesterolemia familiar que esta tasa era muy variable, desde 0,045 hasta 0,199 acervos/día. No conocemos todavía el fenotipo de apo (a) de este paciente, pero a la vista de nuestros resultados probablemente presenta isoformas de apo (a) de bajo peso molecular y una elevada tasa de producción²³.

Otro aspecto interesante es la falta de efecto de la lovastatina sobre la concentración sérica de Lp (a). A diferencia de la concentración de LDL, que descendió un 10-15 % por efecto de la lovastatina (datos no mostrados), las concentraciones máxima y mínima de Lp (a) prácticamente no se modificaron a lo largo de este tratamiento, como tampoco se vio afectada la tasa catabólica fraccional. Existe cierta controversia sobre el efecto de los inhibidores de la HMGCoA reductasa en la concentración plasmática de Lp (a), habiéndose observado en algunos estudios que la aumentan²⁴ y en otros que no la modifican²⁵. Nuestros resultados indican la falta de efecto de la lovastatina sobre la Lp (a).

En conclusión, la aféresis de LDL con columnas de sulfato de dextrán es un tratamiento sumamente eficaz para reducir la concentración circulante no sólo de LDL sino también de Lp (a). Este es un aspecto interesante puesto que la concentración elevada de Lp (a) es el factor de riesgo cardiovascular con mayor poder discriminante en los pacientes con hipercolesterolemia familiar^{6,7}. Por lo tanto, la utilización de esta alternativa terapéutica, aunque costosa en equipo y personal, está plenamente indicada para pacientes con hipercolesterolemia y elevación de Lp (a) que no respondan a los tratamientos habituales.

Agradecimiento

El presente trabajo se ha realizado con una ayuda del Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (90/0269). Los autores desean agradecer la excelente labor técnica de M.^a Cruz Botas y Miguel Martín.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232: 34-37.
2. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991; 88: 1.785-1.792.
3. Loscalzo J. Lipoprotein(a). A unique risk factor for atherothrombotic disease. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 672-679.
4. Dahien GH, Guyton JR, Attar M, Farmer JA, Kautz JA, Gotto AM Jr. Association of levels of lipoprotein(a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation* 1986; 74: 758-765.
5. García Frade LJ, Álvarez JJ, Rayo I, Torrado MC, Lasunción MA, García Avello A, Hernández A, Marín E. Fibrinolytic parameters and lipoprotein(a) levels in plasma of patients with coronary artery disease. *Thromb Res* 1991; 63: 407-418.
6. Seed M, Hoppichler F, Reaveley D, McCarthy S, Thompson GR, Boerwinkle E, Utermann G. Relation of serum lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) phenotype to coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1990; 322: 1.494-1.499.

7. Wiklund O, Angelin B, Olofsson S-O, Eriksson M, Fager G, Berglund L et al. Apolipoprotein(a) and ischaemic heart disease in familial hypercholesterolemia. *Lancet* 1990; 335: 1.360-1.363.
8. McLean JW, Scanu AM, Lawn RM. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature (Lond)* 1987; 330: 132-137.
9. Eaton DL, Fless GM, Kohr WJ, McLean JW, Xu QT, Miller CG et al. Partial amino acid sequence of apolipoprotein(a) shows that it is homologous to plasminogen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 3.224-3.228.
10. Miles LA, Fless GM, Levin EG, Scanu AM, Plow EF. A potential basis for the thrombotic risks associated with lipoprotein(a). *Nature (Lond)* 1989; 339: 301-303.
11. Hajjar KA, Gavish D, Breslow JL, Nachman RL. Lipoprotein(a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis. *Nature (Lond)* 1989; 339: 303-305.
12. Miles LA, Plow EF. Lp(a): An interpoler into the fibrinolytic system? *Thromb Haemost* 1990; 63: 331-335.
13. Keller C. LDL-apheresis: results of longterm treatment and vascular outcome. *Atherosclerosis* 1991; 86: 1-8.
14. Warnick GR, Benderson J, Albers JJ. Dextran sulfate-Mg²⁺ precipitation procedure for quantitation of high-density-lipoprotein-cholesterol. *Clin Chem* 1981; 27: 838-841.
15. Cuthbert JA, Lipsky PE. Identification of low density lipoprotein receptor abnormalities by assaying functional receptors on proliferating lymphocytes. *Arteriosclerosis* 1989; 9 (Supl 1): 43-49.
16. Teruel JL, Lasunción MA, Castañón MA, Gallego N, Herrera E, Ortuño J. Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigótica con aféresis continua de lipoproteínas de baja densidad. *Med Clin (Barc)* 1991; 97: 738-740.
17. Lasunción MA, Teruel JL. LDL-aféresis para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigótica. *Rev Esp Pediatr* 1991; 47: 261-264.
18. Teruel JL, Lasunción MA, Castañón MA, Herrera E, Ortuño J. Aféresis de lipoproteínas con columnas de sulfato de dextrán. *Clin Invest Arterioscl* 1991; 3: 5-10.
19. Apstein CS, Zilvermith DB, Lees RS, George PK. Effect of intensive plasmapheresis on the plasma cholesterol concentration with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1978; 31: 105-115.
20. Yokoyama S. Adsorption of plasma components by dextran sulfate-cellulose. En: Gotto AM Jr, Mancini M, Richter WO, Schwandt P, eds. Treatment of severe hypercholesterolemia in the prevention of coronary heart disease-2. *Actas 2nd Int Symp, Munich* 1989. Basilea: Karger, 1990: 205-208.
21. Ritter MM, Sühler K, Richter W, Schwandt P. Short- and long-term effects of LDL-apheresis on lipoprotein (a) serum levels. *Clin Chim Acta* 1990; 195: 9-16.
22. Armstrong VW, Schlee J, Thiery J, Mucche R, Schuff-Werner P. Effect of HELP-LDL-apheresis on serum concentrations of human lipoprotein(a): kinetic analysis of the post-treatment return to baseline levels. *Eur J Clin Invest* 1989; 19: 235-240.
23. Knight BL, Nicholas Perombelon YF, Soutar AK, Wade DP, Seed M. Catabolism of lipoprotein(a) in familial hypercholesterolemic subjects. *Atherosclerosis* 1991; 87: 227-237.
24. Jurgens G, Ashy A, Zenker G. Raised serum lipoprotein(a) during treatment with lovastatin. *Lancet* 1989; 334: 911-912.
25. Brewer HB. Effectiveness of diet and drugs in the treatment of patients with elevated Lp (a) levels. En: Scanu AM, ed. *Lipoprotein(a): 25 years of progress*. Nueva York: Academic Press, 1990; 211-220.