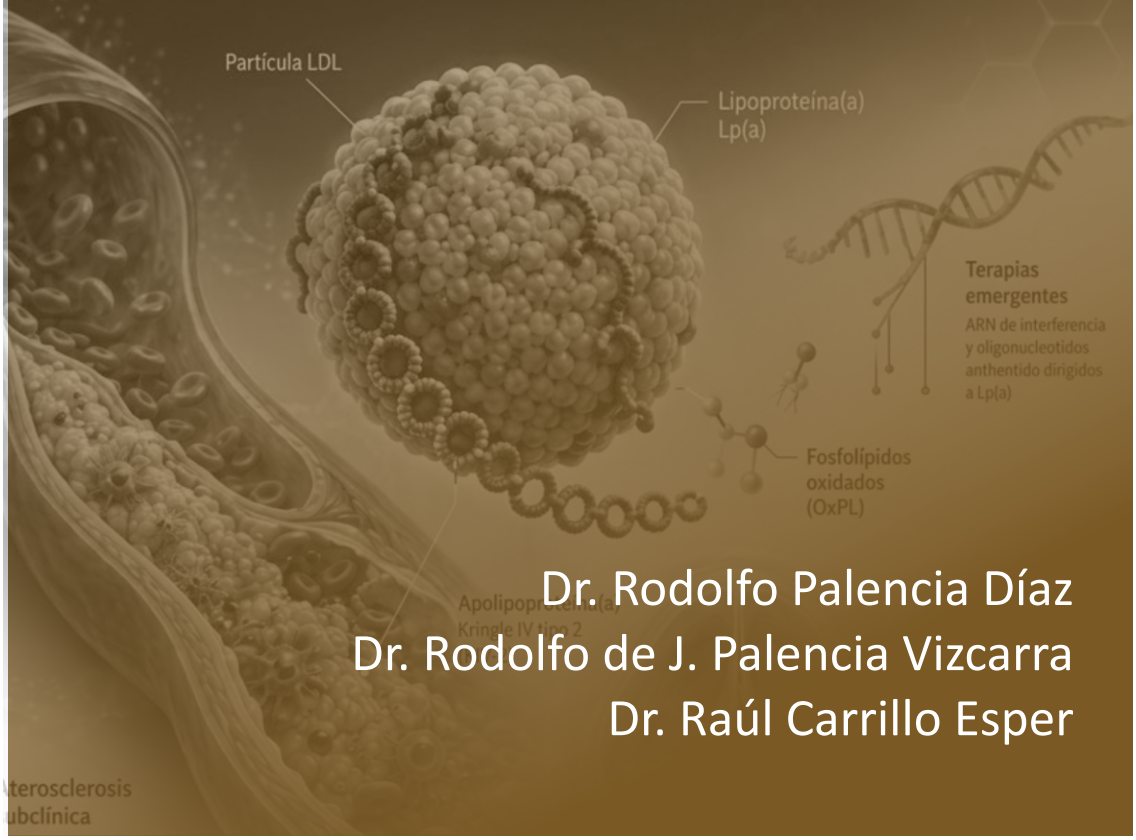
PUBLICACIONES DE LA
ACADEMIA NACIONAL DE
MEDICINA DE MÉXICO

# Lipoproteína(a)

## Del riesgo cardiovascular hereditario a la intervención terapéutica de precisión

*Revisión analítica IMRyD para médicos clínicos de TIC en la Clínica*

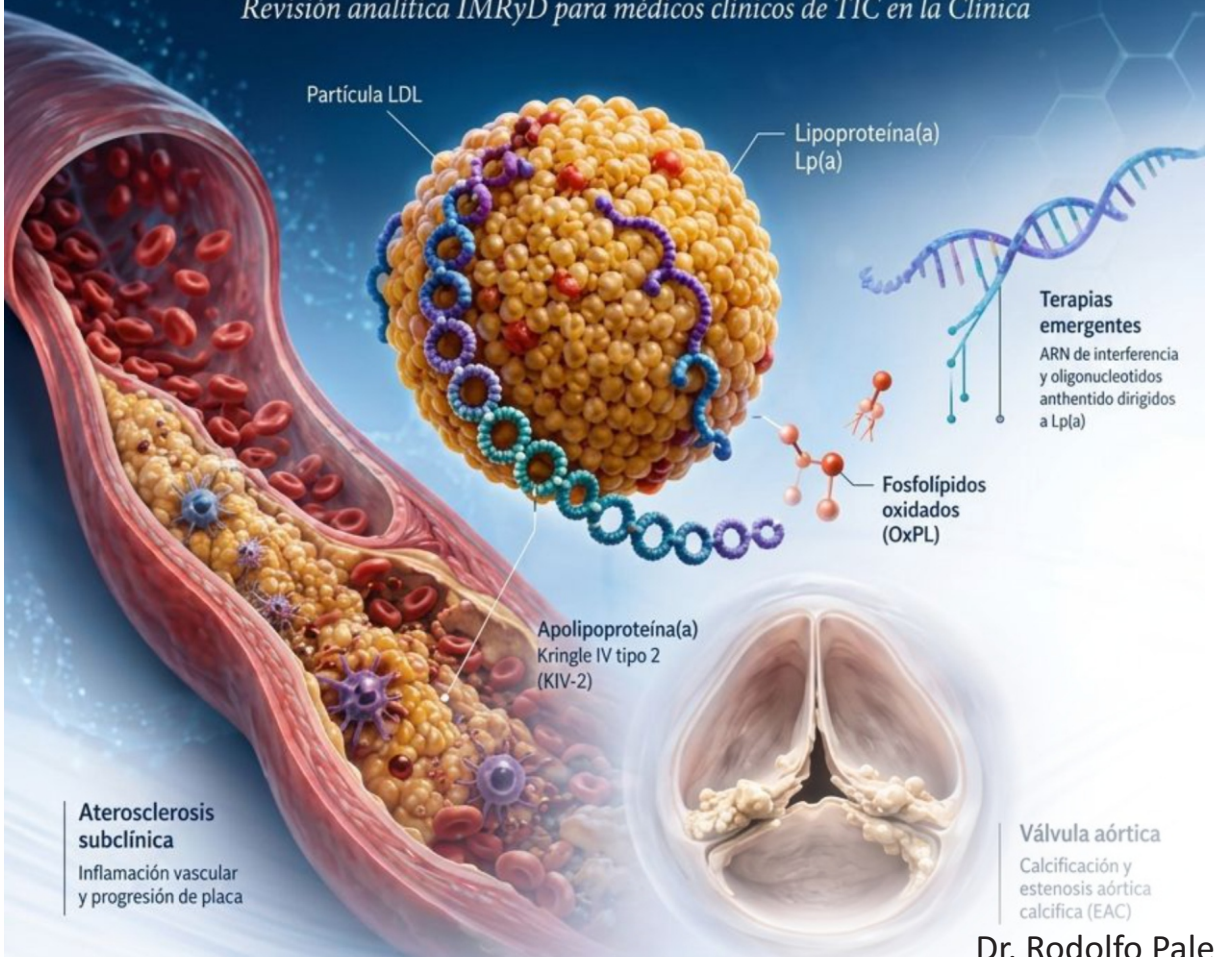



Dr. Rodolfo Palencia Díaz
Dr. Rodolfo de J. Palencia Vizcarra
Dr. Raúl Carrillo Esper

# Lipoproteína(a)

## Del riesgo cardiovascular hereditario a la intervención terapéutica de precisión

*Revisión analítica IMRyD para médicos clínicos de TIC en la Clínica*




GENÉTICA • RIESGO • PREVENCIÓN • PRECISIÓN

DE LA EVIDENCIA MOLECULAR A DECISIONES CLÍNICAS QUE TRANSFORMAN RESULTADOS


Dr. Rodolfo Palencia Díaz

Dr. Rodolfo de J. Palencia Vizcarra

Médicos Internistas

Fundadores del TICC PalencIA

Dr. Raúl carrillo Esper

Presidente de la

Academia Nacional de Medicina de México


julio de 2026

## Resumen

**Introducción:** La lipoproteína(a) [Lp(a)] es una partícula lipoproteica rica en apolipoproteína B, determinada principalmente por variantes del gen LPA. Su estructura integra una partícula semejante a LDL unida covalentemente a la apolipoproteína(a), característica que le confiere propiedades aterogénicas, proinflamatorias, prooxidantes y potencialmente protrombóticas. La elevación de Lp(a) constituye un factor causal e independiente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y estenosis aórtica calcificada.[1,2]

**Objetivo:** Analizar la biología, medición, implicaciones clínicas, estratificación de riesgo y opciones terapéuticas actuales y emergentes relacionadas con Lp(a), con énfasis en su aplicación práctica por el médico internista.

**Métodos:** Se realizó una revisión narrativa analítica de los documentos compartidos, publicados principalmente en 2026. Se incluyeron revisiones de estado del arte, estudios mecanísticos, cohortes prospectivas y un ensayo clínico aleatorizado. La información se organizó en estructura IMRyD y se sintetizó en dominios de fisiopatología, laboratorio, riesgo cardiovascular, imagen, tratamiento y aplicación clínica.

**Resultados:** Aproximadamente 20% de la población presenta concentraciones elevadas de Lp(a). Su concentración es estable durante la mayor parte de la vida y está determinada en más de 90% por factores genéticos. Las guías contemporáneas recomiendan medirla al menos una vez durante la edad adulta. Una concentración ≥50 mg/dL o ≥ 125 nmol/L se utiliza habitualmente como umbral clínico de riesgo aumentado, aunque la relación con los eventos es continua. Las intervenciones sobre estilo de vida, estatinas y ezetimiba producen poca o ninguna reducción directa. Los inhibidores de PCSK9 disminuyen Lp(a) aproximadamente 20-30%, mientras que los agentes dirigidos contra el ARN pueden alcanzar reducciones de 70-98%.[1,3]

**Conclusiones:** La Lp(a) debe considerarse un componente estructural del riesgo cardiovascular, no una variante del LDL-C ni una prueba reservada para casos excepcionales. Actualmente, su identificación debe conducir a una intensificación del control del riesgo aterosclerótico global. Las terapias dirigidas representan una transición prometedora desde la identificación del riesgo hacia la intervención específica, pero su incorporación generalizada requiere resultados confirmatorios de ensayos de desenlaces.



Palabras clave: lipoproteína(a); apolipoproteína(a); riesgo cardiovascular residual;aterosclerosis; estenosis aórtica; pelacarsen; olpasiran; calcio coronario.


## Introducción

La lipoproteína(a) fue descrita por Kare Berg en 1962. Durante décadas permaneció como un biomarcador difícil de medir, insuficientemente comprendido y sin una intervención terapéutica específica. La situación ha cambiado por la convergencia de evidencia epidemiológica, genética, mecanística y farmacológica.

La Lp(a) está constituida por una partícula semejante a LDL, que contiene apolipoproteína B-100, unida por un puente disulfuro a la apolipoproteína(a) [apo(a)]. Esta última posee dominios denominados kringle, estructuralmente relacionados con el plasminógeno. La cantidad variable de repeticiones del kringle IV tipo 2 determina el tamaño de la isoforma de apo(a) y explica parcialmente las grandes diferencias interindividuales en las concentraciones plasmáticas.[2,4]

La concentración de Lp(a) es hereditaria en más de 90%, alcanza valores cercanos a los del adulto desde etapas tempranas de la vida y permanece relativamente estable. Por tanto, una concentración elevada representa una exposición aterogénica acumulativa durante décadas, incluso en personas jóvenes sin hipercolesterolemia convencional.[3]

La importancia clínica de Lp(a) radica en que puede explicar parte del riesgo cardiovascular residual: pacientes que presentan enfermedad aterosclerótica prematura, recurrente o progresiva pese a tener LDL-C aparentemente controlado. La partícula no debe interpretarse como un sustituto del LDL-C; ambos factores ejercen un riesgo adicional y parcialmente independiente.[1,2]

## Métodos

Se realizó una revisión narrativa analítica sustentada en ocho documentos compartidos: revisiones contemporáneas sobre fisiopatología, epidemiología y terapias

dirigidas; un estudio traslacional sobre Lp(a), estrés oxidativo y señalización vascular; un estudio sobre interferencia de Lp(a) en la estimación del LDL-C; una revisión sobre estandarización analítica global; un ensayo clínico aleatorizado de pelacarsen frente a placebo en pacientes tratados con aféresis; y un estudio multicohorte sobre Lp(a), calcio arterial coronario y eventos cardiovasculares.

Se extrajeron los dominios de estructura molecular, genética, mecanismos patogénicos, medición, unidades, puntos de corte, indicaciones de tamizaje, relación con aterosclerosis y estenosis aórtica, utilidad del calcio coronario, impacto de tratamientos convencionales, terapias emergentes y brechas de evidencia. La calidad de las conclusiones se ponderó según el diseño de cada documento; los resultados mecanísticos y la reducción del biomarcador no fueron considerados equivalentes a evidencia definitiva de disminución de eventos cardiovasculares.

## Resultados

### 1. Biología estructural y determinación genética

Lp(a) contiene una partícula semejante a LDL con colesterol, fosfolípidos y apoB-100, unida covalentemente a una molécula de apo(a). La apo(a) presenta considerable heterogeneidad estructural. El número de repeticiones del kringle IV tipo 2 puede variar aproximadamente entre3 y 40 copias. En términos generales, las isoformas pequeñas se relacionan con concentraciones plasmáticas más altas, mientras que las isoformas grandes suelen asociarse con valores menores.[4]

La concentración depende principalmente del gen LPA. Dieta, ejercicio y reducción ponderal tienen efectos favorables sobre el riesgo cardiovascular global, pero modifican poco la Lp(a). Esta característica diferencia a Lp(a) de los triglicéridos y, parcialmente, del LDL-C.

### 2. Mecanismos de daño cardiovascular

La patogenicidad de Lp(a) integra al menos cuatro vías: aterogenicidad mediada por apoB, transporte de fosfolípidos oxidados, disfunción endotelial con estrés oxidativo y señalización inflamatoria/procalcificante.Cada partícula de Lp(a) contiene una molécula de apoB-100 y puede penetrar y retenerse en la pared arterial. Además, Lp(a) es un transportador importante de fosfolípidos oxidados, que favorecen activación endotelial, quimiotaxis de monocitos, inflamación vascular y progresión de la placa.[2,5]
En pacientes con aterosclerosis coronaria avanzada, concentraciones elevadas de Lp(a) y una puntuación genética LPA más alta se asociaron con mayor producción arterial de superóxido, desacoplamiento de la óxido nítrico sintasa endotelial y menor biodisponibilidad de tetrahidrobiopterina. Estas alteraciones fueron independientes de la concentración plasmática de apoB.[5]




*Figura 1.*
*Esquema fisiopatológico integrador de la Lp(a).*

### 3. Epidemiología y magnitud del riesgo

Se estima que alrededor de una de cada cinco personas presenta Lp(a) elevada. Ladistribución es asimétrica y varía entre grupos ancestrales. La relación entre Lp(a) yTICC PalencIA | Revisión clínicaDres. Palencia · TICC PalencIA · Julio 2026enfermedad cardiovascular es continua; los umbrales se utilizan para facilitar decisionesclínicas, no porque representen fronteras fisiopatológicas absolutas.[1,2]

Las concentraciones más altas se asocian con infarto agudo de miocardio, enfermedadcoronaria prematura, enfermedad arterial periférica, evento vascular cerebral isquémico,eventos recurrentes, estenosis aórtica calcificada y mayor riesgo cardiovascular residual. Elriesgo absoluto depende de la coexistencia de edad, LDL-C, tabaquismo, diabetes,hipertensión, función renal, antecedentes familiares y evidencia de aterosclerosis subclínica.

## 4. Medición, unidades e interpretación

La estrategia contemporánea más práctica es solicitar Lp(a) al menos una vez durante la edadadulta. La indicación adquiere especial prioridad en enfermedad cardiovascular ateroscleróticaprematura, antecedente familiar de eventos prematuros, hipercolesterolemia familiar, eventosrecurrentes pese al control del LDL-C, estenosis aórtica calcificada, riesgo limítrofe ointermedio y familiares de primer grado de personas con Lp(a) muy elevada.[1,3]

Lp(a) puede informarse como mg/dL —concentración de masa— o nmol/L —concentraciónmolar de partículas—. No existe un factor universal y exacto para convertir ambas unidadesporque el peso molecular depende del tamaño de la isoforma de apo(a). La unidad preferibledesde la perspectiva de estandarización es nmol/L, mediante métodos trazables y con mínimasensibilidad al tamaño de la isoforma.[4]

| Concentración aproximada | Interpretación clínica |
|---|---|
| <30 mg/dL o <75 nmol/L | Riesgo atribuible generalmente bajo |
| 30–49 mg/dL o 75–124 nmol/L | Zona intermedia; interpretar según riesgo global |
| ≥50 mg/dL o ≥125 nmol/L | Factor potenciador de riesgo cardiovascular |
| ≥90–100 mg/dL o ≥190–250 nmol/L | Elevación marcada; exposición genética importante |
| ≥180 mg/dL, según algunos consensos | Riesgo acumulativo potencialmente comparable a hipercolesterolemia familiar heterocigota |

## 5. Lp(a) y estimación del LDL-C

El colesterol incluido en Lp(a) forma parte del valor reportado como LDL-C en mediciones directas y ecuaciones habituales. En una persona con Lp(a) muy elevada, una proporción del "LDL-C" corresponde realmente al colesterol transportado por Lp(a). En un estudio de 566 mediciones, la corrección del LDL-C por el colesterol de Lp(a) reclasificó entre 30% y 59% de los valores a una categoría inferior, dependiendo del punto de corte y la ecuación utilizada.[6]

El LDL-C corregido puede ser útil en investigación o análisis especializado, pero no sustituye las metas terapéuticas validadas con LDL-C convencional. Una corrección matemática no elimina la aterogenicidad de Lp(a); apoB y colesterol no-HDL pueden aportar información complementaria sobre la carga total de partículas.

## 6. Calcio coronario y Lp(a)

El calcio arterial coronario permite integrar un factor hereditario de riesgo, Lp(a), con una medida de carga aterosclerótica acumulada. Un análisis conjunto de 11,319 personas sin enfermedad cardiovascular conocida encontró que Lp(a) >50 mg/dL y CAC >0 se asociaron independientemente con eventos ateroscleróticos durante un seguimiento medio de 14.8 años.[7]

Entre participantes con CAC=0, las tasas absolutas fueron relativamente bajas, aunque superiores cuando Lp(a) estaba elevada: 4.9 frente a 3.8 eventos por 1,000 personas-año. El riesgos aproximada de 6.12.[7]




*Figura 2.*
*Integración conceptual de Lp(a) y calcio coronario para estratificación del riesgo.*

## 7. Tratamiento disponible

El estilo de vida tiene un efecto mínimo sobre la concentración de Lp(a), pero reduce otros componentes del riesgo cardiovascular. Las estatinas no disminuyen significativamente Lp(a) y pueden incrementarla modestamente en algunos pacientes; este efecto no constituye una razón para suspenderlas. Ezetimiba tiene un efecto nulo o pequeño. Los inhibidores de PCSK9 reducen Lp(a) aproximadamente 20-30%, además de disminuir intensamente LDL-C.[1,3]

La aféresis produce reducciones agudas de 60-75%, pero las concentraciones se recuperan entre sesiones. Puede considerarse en pacientes altamente seleccionados con enfermedad cardiovascular progresiva, Lp(a) muy elevada, eventos recurrentes y tratamiento hipolipemiante máximo, de acuerdo con disponibilidad y criterios regulatorios locales.

## 8. Terapias dirigidas contra Lp(a)

| Estrategia | Agente | Mecanismo | Reducción aproximada |
|---|---|---|---|
| Oligonucleótido antisentido | Pelacarsen | Degradación del ARN mensajero de apo(a) | 70–80% |
| ARN pequeño de interferencia | Olpasiran | Silenciamiento hepático de LPA | Hasta 90–98% |
| ARN pequeño de interferencia | Lepodisiran | Silenciamiento prolongado de LPA | >90% |
| ARN pequeño de interferencia | Zerlasiran | Reducción de síntesis de apo(a) | >80–90% |
| Molécula oral | Muvalaplin | Impide interacción apo(a)-apoB y ensamblaje | Hasta ~65% |
| Aféresis | Procedimiento extracorpóreo | Eliminación de lipoproteínas circulantes | 60–75% por sesión |

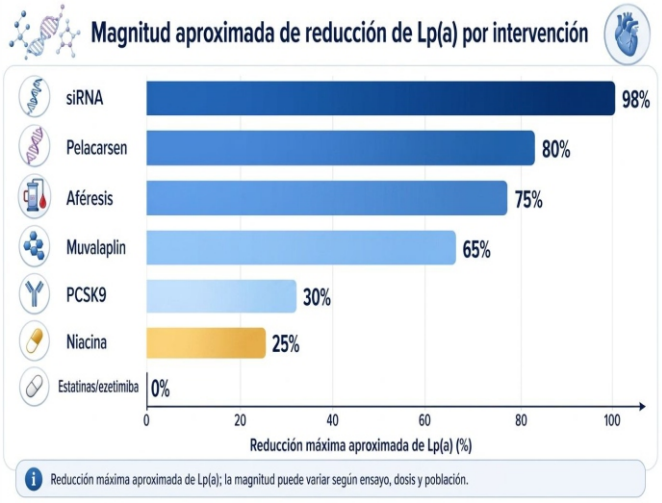



*Figura 3.*
*Reducción aproximada de Lp(a) por intervención. La reducción del biomarcador no equivale a beneficio clínico confirmado.*

En el ensayo Lp(a)FRONTIERS APHERESIS, 51 pacientes con Lp(a) >60 mg/dL, enfermedad cardiovascular establecida y tratamiento previo con aféresis fueron asignados a pelacarsen o placebo. Pelacarsen redujo Lp(a) 72% frente a placebo y disminuyó notablemente la necesidad de sesiones de aféresis. El efecto adverso diferencial principal fue eritema generalmente leve en el sitio de inyección.[8]

Los siRNA inducen degradación duradera del ARN mensajero de apo(a), con una administración potencialmente espaciada cada tres a seis meses. El ensayo OCEAN(a)- Outcomes evalúa si olpasiran reduce eventos cardiovasculares. Muvalaplin es una molécula oral que busca impedir el ensamblaje de Lp(a); su lugar terapéutico dependerá de eficacia sostenida, seguridad, adherencia y resultados clínicos.

## Discusión

La consistencia entre epidemiología, genética mendeliana, biología vascular y asociaciones con enfermedad coronaria y estenosis aórtica sustenta la causalidad. Sin embargo, causalidad del factor de riesgo no garantiza automáticamente que cualquier reducción farmacológica produzca el beneficio esperado. La pregunta central es cuánto debe reducirse Lp(a), durante cuánto tiempo y en qué pacientes para obtener una disminución clínicamente relevante de eventos.

Mientras no se disponga ampliamente de terapias específicas con beneficio demostrado en desenlaces, el hallazgo debe activar una estrategia de prevención intensiva: confirmar unidad y método; identificar enfermedad aterosclerótica clínica o subclínica; revisar antecedentes familiares; alcanzar la meta de LDL-C; considerar apoB y colesterol no-HDL; controlar presión arterial, diabetes, tabaquismo, obesidad y enfermedad renal; considerar CAC en prevención primaria; realizar tamizaje en cascada; y derivar a clínica de lípidos en elevaciones extremas o enfermedad progresiva.

Lp(a) es un modificador de riesgo, no un diagnóstico clínico autosuficiente. El beneficio absoluto de cualquier tratamiento será mayor en quienes tengan ASCVD establecida, eventos recurrentes, Lp(a) marcadamente elevada, hipercolesterolemia familiar, aterosclerosis subclínica extensa o estenosis aórtica calcificada.

### Aplicaciones de herramientas digitales

Las herramientas digitales pueden facilitar la implementación mediante alertas en el expediente para solicitar Lp(a) una vez en la vida; identificación automatizada de enfermedad cardiovascular prematura; detección de familiares candidatos a tamizaje en cascada; integración de Lp(a), LDL-C, apoB y CAC en tableros de riesgo; verificación de unidades; seguimiento de metas; referencia a clínicas de lípidos; y actualización automatizada de ensayos de desenlaces.

Los sistemas clínicos deben diferenciar recomendaciones consolidadas, evidencia emergente y fármacos todavía no aprobados. Los modelos de inteligencia artificial no deben convertir reducciones porcentuales de Lp(a) en estimaciones de beneficio cardiovascular sin validación prospectiva.

## Limitaciones

Una proporción importante de la evidencia terapéutica se basa en reducción de Lp(a), no en desenlaces cardiovasculares definitivos. Los ensayos emplean distintos umbrales, unidades, métodos analíticos y poblaciones. La relación entre reducción farmacológica y disminución de riesgo puede depender de concentración basal, exposición acumulada, edad y carga aterosclerótica preexistente. Algunos estudios mecanísticos incluyeron poblaciones altamente seleccionadas con enfermedad coronaria avanzada. La disponibilidad, aprobación regulatoria y costo de las terapias dirigidas varían entre países y la estandarización global continúa en desarrollo.

## Conclusiones

La lipoproteína(a) es un factor causal, hereditario e independiente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y estenosis aórtica calcificada. Su medición al menos una vez durante la edad adulta es una estrategia razonable de medicina preventiva de precisión.

Una concentración elevada no debe conducir a nihilismo terapéutico. Aunque los cambios de estilo de vida y los tratamientos convencionales modifican poco la Lp(a), sí reducen el riesgo cardiovascular total. El objetivo inmediato es alcanzar un control riguroso del LDL-C y de los demás factores modificables, identificar aterosclerosis subclínica cuando sea pertinente y efectuar tamizaje familiar.

Las terapias basadas en ARN y los inhibidores orales pueden reducir Lp(a) entre 65% y 98%. Pelacarsen ya demostró reducir significativamente la necesidad de aféresis en pacientes seleccionados. El cambio definitivo de práctica dependerá de que los ensayos fase 3 demuestren reducción de infarto, evento vascular cerebral, revascularización y muerte cardiovascular.

### Puntos clave para la práctica clínica

1. La concentración de Lp(a) está determinada en más de 90% por factores genéticos.
2. Aproximadamente 20% de la población tiene Lp(a) elevada.
3. Debe medirse al menos una vez durante la edad adulta.
4. ≥50 mg/dL o 125 nmol/L constituye un umbral práctico de riesgo aumentado.
5. No existe una conversión exacta y universal entre mg/dL y nmol/L.
6. Las estatinas pueden no reducir Lp(a), pero nunca deben suspenderse por ese motivo.
7. Los inhibidores de PCSK9 disminuyen Lp(a) de forma moderada y reducen intensamenteLDL-C.
8. CAC permite refinar el riesgo absoluto en prevención primaria con Lp(a) elevada.
9. Pelacarsen y los siRNA producen reducciones profundas, pero la evidencia definitiva de desenlaces continúa en evaluación.
10. Actualmente, el hallazgo debe traducirse en prevención aterosclerótica global intensiva y tamizaje familiar.

## Bibliografía


1. Khanna S, Nerlekar N, Bhat A. Lipoprotein(a): moving beyond recognition to intervention.Mayo Clin Proc. 2026;101(3):371-374. doi:10.1016/j.mayocp.2025.12.009.
2. Yun HR, Singh MK, Han S, Ranbhise JS, Ha J, Kim SS, et al. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease: from genetic risk factor to therapeutic target. Cells.2026;15(4):315. doi:10.3390/cells15040315.
3. Zhang J, Navar AM, Tokgozoglu L. Lipoprotein(a)-lowering therapies: a promising future.Eur Heart J. 2026;47:3375-3385. doi:10.1093/eurheartj/ehag092.
4. Cobbaert CM, van Neer NJM, Diederiks NM, Leijnse EJJ, Ruhaak LR. On the cusp of global lipoprotein(a) standardization. Clin Chem Lab Med. 2026;64(5):1064-1073. doi:10.1515/cclm-2026-0149.
5. Polkinghorne MD, Badi I, Baragetti A, Chauhan J, Xie C, Wahome E, et al. Lipoprotein(a) and vascular redox state in patients with advanced coronary atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2026;46:e322924. doi:10.1161/ATVBAHA.125.322924.
6. Afanasieva OI, Tyurina AV, Klesareva EA, Ezhov MV, Pokrovsky SN. Lipoprotein(a) concentration and achieving target values of low-density lipoprotein cholesterol calculated by different equations. Diseases. 2026;14(2):41. doi:10.3390/diseases14020041.
7. Bhatia HS, Fan Y, Dharmavaram G, Razavi AC, Tsai MY, Ramsis M, et al. Use of coronary artery calcium scoring in individuals with elevated lipoprotein(a): a multicohort study. J Am Coll Cardiol. 2026;87(20):2864-2872. doi:10.1016/j.jacc.2026.02.5067.
8. Parhofer KG, Julius U, Herzog AL, Krüger T, Weinmann-Menke J, Heine GH, et al.Pelacarsen and lipoprotein(a) apheresis in secondary prevention: the Lp(a)FRONTIERS APHERESIS trial. Eur Heart J. 2026;47:3284-3294. doi:10.1093/eurheartj/ehag073.