



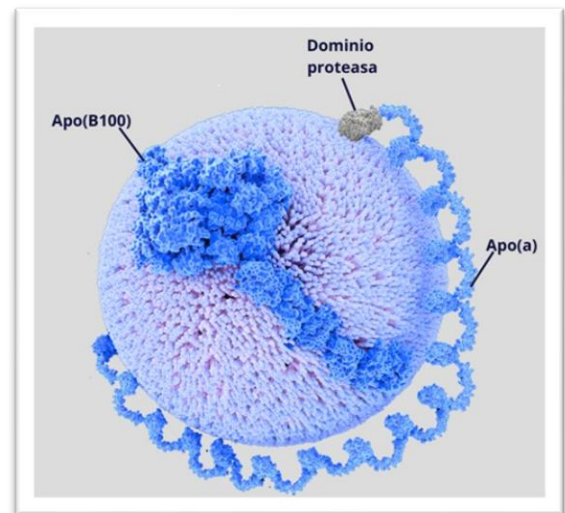
2025;(7)

DOI: 10.11119/CI2025-7

Lipoproteína (a)

Las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas (ECVA) suponen la principal causa de mortalidad a nivel mundial. La principal intervención para su tratamiento, es la disminución del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL). Sin embargo, pese al tratamiento, sigue existiendo un riesgo cardiovascular residual debido entre otros factores, a la lipoproteína (a) (Lp(a)), constituyendo un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV) (1,2).

A pesar de haberse establecido su asociación con la ECV desde hace décadas, ha sido en los últimos años cuando se ha incrementado el interés por su estudio (3,4). Diferentes estudios epidemiológicos y genéticos asocian niveles elevados de Lp(a) con la ECVA (enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular isquémico y enfermedad arterial periférica) y la estenosis de la válvula aórtica (1,3-6). Varios trabajos han asociado la Lp(a) con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares mayores (MACE), de forma independiente a otros biomarcadores (c-LDL y proteína C reactiva de alta sensibilidad), pudiendo predecirse el riesgo de MACE a 20 años en una única determinación conjunta, siendo mayor el riesgo cuando éstos tres valores se encuentren altos (7,8).



Epidemiología y factores que explican su variabilidad

Se estima que cerca de 1 de cada 5 personas en el mundo presentan niveles elevados de Lp(a) (≥ 100 - 125 nmol/L, aproximadamente ≥ 50 mg/dL). Su prevalencia es muy superior a la hipercolesterolemia familiar heterocigótica, un factor de riesgo bien establecido de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), que tiene una prevalencia mundial de 1 de cada 311 personas (3,4).

Entre el 80-91% de la concentración plasmática de Lp(a) está determinada genéticamente (gen LPA) (1,3,4,9), por lo que en general los niveles plasmáticos permanecen estables a lo largo de la vida, sin embargo se ha observado variabilidad según población. Así, la población negra es la que presenta mayores valores de Lp(a), seguida en orden decreciente por sudasiática, blanca y china (medianas de 75, 31, 19 y 16 nmol/L, respectivamente), aunque parece que el riesgo de ECVA permanece similar entre las diferentes poblaciones (9). Además, la concentración de Lp(a) es ligeramente mayor en mujeres que en hombres (3,5).

Aparte de los genéticos existen otros factores que, aunque en menor medida, pueden afectar a la concentración de Lp(a). Las hormonas que afectan al metabolismo de lipoproteínas pueden influir en la concentración (5), como en las alteraciones tiroideas y en el caso del embarazo y la menopausia, donde se sugiere que el estradiol endógeno puede ser el responsable del aumento en los valores de Lp(a). Las alteraciones renales graves y enfermedades inflamatorias crónicas aumentan la concentración de Lp(a), mientras que las alteraciones hepáticas graves la pueden disminuir (3,4). Las intervenciones en el estilo de vida, el ejercicio físico y la dieta tienen un impacto mínimo en la modificación de la concentración de Lp(a), aunque parece que una dieta baja en hidratos de carbono y rica en grasas saturadas y nueces, podría disminuir los valores aproximadamente un 10-15% (3-5,10).

Mecanismos patogénicos

La Lp(a) está compuesta por una lipoproteína (similar al LDL) que contiene la apoproteína B100 (apoB100) y la apoproteína (a) (apo(a)). La apo(a) está formada por los dominios kringle IV, kringle V y proteasa inactivo. El dominio Kringle IV es el que determina la longitud y el peso molecular total de la isoforma de la apo(a), estando inversamente relacionado con el nivel plasmático de Lp(a), así las isoformas cortas son las que presentan mayor concentración plasmática de Lp(a) (1,3,4,9).

Como lipoproteína, transporta colesterol, triglicéridos, fosfolípidos (incluyendo fosfolípidos oxidados), y otras apoproteínas (1,3,4,9). La Lp(a) parece ser 6 veces más aterogénica que el c-LDL a pesar de la mayor abundancia de partículas c-LDL en plasma, debido a dos componentes pro-aterogénicos, la lipoproteína similar a LDL y la apo(a). Así, los efectos proaterogénicos, proinflamatorios y protrombóticos/antifibrinolíticos de la Lp(a) se han asociado al incremento en el riesgo cardiovascular de esta lipoproteína (1,4,9):

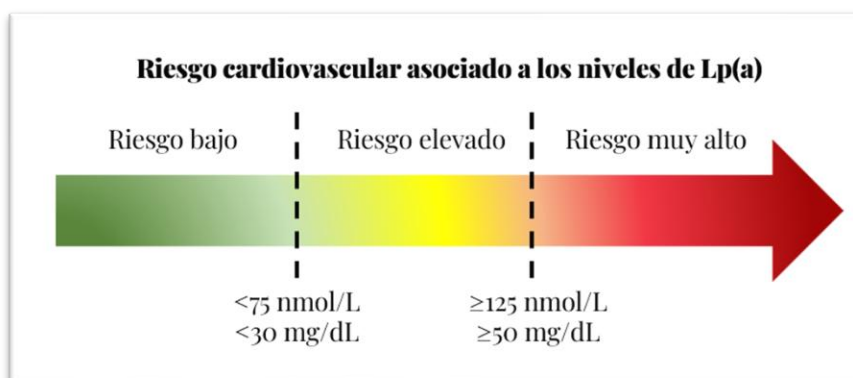
- *Proinflamatorio*: La apo(a) es el principal transportador de los fosfolípidos oxidados que contribuyen al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, independiente de los niveles de apoB100. Los fosfolípidos oxidados son responsables de la respuesta inflamatoria en las células endoteliales (1), así como de la calcificación mediada por la Lp(a) (3-5). Promueven un incremento en la migración de monocitos a la pared arterial, su activación y la secreción de quimioatrayentes y citoquinas (1,5).
- *Proaterogénico*: parece estar mediado por los fosfolípidos oxidados, mediante la formación de células espumosas, disfunción endotelial y desestabilización de la placa aterosclerótica por la acumulación de estos fosfolípidos oxidados la Lp(a) en las lesiones ateroscleróticas (1).
- *Protrombótico/antifibrinolítico*: aunque se resalta la necesidad de más estudios para determinar el papel de la Lp(a) en este efecto, la homología de la apo(a) con el plasminógeno parece ser la responsable de este efecto, con un aumento en la coagulación e inhibición de la fibrinólisis por competencia con plasminógeno en la unión a la fibrina. Otra vía de promoción de la trombosis por la Lp(a) parece estar mediado por la activación de las plaquetas. En estudios en humanos, no se ha demostrado una reducción importante en la actividad fibrinolítica ex vivo ni un mayor riesgo de trombosis venosa (1,3-5).

Valores, medidas y recomendaciones sobre cuándo medir la Lp(a)

La Lp(a) es un factor de riesgo de ECV. El impacto de los niveles de Lp(a) en el riesgo de ECV está condicionado por el riesgo basal del individuo. Se recomienda la medición de los niveles de Lp(a) para una evaluación integral del riesgo de ECV al poder ser subestimado si no se considera, ya que pueden estar presentes valores elevados de Lp(a) a pesar de valores normales de c-LDL y triglicéridos (3-6). Existen coeficientes de corrección del riesgo calculado mediante la escala de riesgo cardiovascular SCORE 2 en función de los niveles de Lp(a). Además, se dispone de calculadoras online del riesgo cardiovascular hasta los 80 años, que incorporan los niveles de Lp(a) (3, 10).

Según la concentración sanguínea de Lp(a) se distinguen las siguientes categorías (4,5):

- Valores altos (≥ 50 mg/dL o ≥ 125 nmol/L, que corresponde con el percentil 80 de la población), con riesgo alto.
- Valores intermedios (30-50 mg/dl o 75-125 nmol/L).
- Valores bajos (< 30 mg/dL o < 75 nmol/L).



Modificada de: (4)

Varias guías de práctica clínica recomiendan la medición de la Lp(a) al menos una vez en la vida adulta, ya que en general los niveles de Lp(a) no varían a lo largo de la vida (3,4,6). Existen determinadas situaciones que podrían justificar una nueva determinación como: menopausia (6), insuficiencia renal avanzada, síndrome nefrótico, si la determinación se realizó en el embarazo, disfunción hepatocelular, hipo/hipertiroidismo, sepsis o procesos inflamatorios importantes, o cuando los valores obtenidos se encuentren cercanos a los límites (3).

Es especialmente importante su determinación en la ECV precoz en ausencia de factores de riesgo tradicionales, así como en, historial familiar de elevación de Lp(a), hipercolesterolemia familiar, pobre respuesta a estatinas y en personas con riesgo moderado o cerca de los umbrales de decisión del tratamiento para mejorar la clasificación del riesgo (3,6).

Tratamiento de la Lp(a)

Actualmente no hay tratamiento específico para la reducción de los niveles elevados de Lp(a). Varios fármacos indicados para la reducción del c-LDL, pueden tener efecto en la reducción de los niveles de Lp(a). Entre ellos se encuentran (1-4):

- Estatinas, se ha observado un incremento (8,5%-19,6%) de los niveles de Lp(a). Parece ser debido a un aumento en su síntesis y secreción.
- Resinas de intercambio iónico no modifican los niveles de Lp(a).
- Fibratos producen una reducción variable y marginal de la Lp(a).
- Ezetimiba alcanza una reducción entre el 0% y el 7,1%.
- Lomitapida que está indicado en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, alcanzando una reducción del 16%.
- Inclisirán, un pequeño ARN de interferencia dirigido a la PCSK9 intracelular se obtiene una reducción del 20%.
- Niacina (no comercializado en España) produce una reducción aproximada del 20%, ejerciendo su acción al inhibir la expresión del gen LPA a nivel del promotor.
- Inhibidores PCSK9 obtienen una reducción entre el 20-30%.
- Aféresis de lipoproteínas disminuye los niveles de c-LDL y Lp(a) obteniendo una disminución inicial en los niveles séricos de Lp(a) del 70-80% que, con tratamientos quincenales, alcanza una reducción promedio del 25-40%.

Se encuentran en investigación nuevos fármacos dirigidos específicamente a la reducción de los niveles de Lp(a) teniendo como diana el ARNm o la formación de la Lp(a) (3,4).

A pesar de haberse establecido su asociación con el riesgo de ECV y mayor aterogenicidad que c-LDL, debido a que la concentración de la Lp(a) en plasma es relativamente baja, se desconoce si su reducción disminuirá el riesgo progresión o de nuevos eventos de ECVA y estenosis de la válvula aórtica, ni se conocen estudios que demuestren el beneficio clínico de su reducción o el nivel de reducción que generaría beneficio (2,3,6). En análisis ad hoc de los estudios FOURIER (evolocumab) y ODYSSEY OUTCOMES (alirocumab) se observa que en pacientes con Lp(a) basal alta el beneficio absoluto fue mayor y sugiere que parte del beneficio clínico total podría estar mediado por la reducción de Lp(a), no solo por los niveles de c-LDL (11,12). Además de niveles elevados de Lp(a), se requiere que concurran otros factores de riesgo adicionales. Por ello, no todos los individuos con niveles plasmáticos de Lp(a) elevados, van a desarrollar ECV (4).

En la revisión de este documento ha participado:

Dr. Alejandro I. Pérez Cabeza. Médico especialista en Cardiología.
Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

1. Lian P, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and proprotein convertase subtilisin/kexin-type 9 inhibitors. [Clin Chim Acta. 2025 Jan 15;565:119982.](#)
2. Patel S, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline on Pharmacologic Management of Adults With Dyslipidemia. [Endocr Pract. 2025;31\(2\):236-262.](#)
3. Delgado Lista J, et al. Consensus on lipoprotein(a) of the Spanish Society of Arteriosclerosis. Literature review and recommendations for clinical practice. [Clin Investig Arterioscler. 2024;36\(4\):243-266.](#)
4. Reyes Soffer G, et al. High lipoprotein(a): actionable strategies for risk assessment and mitigation. [Am J Prev Cardiol. 2024;18:100651.](#)
5. Kronenberg F, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. [Eur Heart J. 2022;43\(39\):3925-3946.](#)
6. Mach F, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. [Eur Heart J. 2025;46\(42\):4359-4378.](#)
7. Alebna P, et al. Association of Lipoprotein(a) with Major Adverse Cardiovascular Events Across hs-CRP: A Systematic Review and Meta-Analysis. [JACC Adv. 2024;3\(12\):101409.](#)
8. Kraaijenhof J, et al. Low-density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and lipoprotein(a) universal one-time screening in primary prevention: the EPIC-Norfolk study. [Eur Heart J. 2025;46\(39\):3875-3884.](#)
9. Doherty S, et al. Lipoprotein as a casual risk factor for cardiovascular disease. [Curr Cardiovasc Risk Rep. 2025;19\(1\):8.](#)
10. Moyá Amengual A, Serrano-Cumplido A. Lp(a). Lo que sabemos, lo que desconocemos y lo que esperamos. [Medicina de Familia. Semergen. 2025;51\(7\):102451.](#)
11. Bittner V, et al. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome. [J Am Coll Cardiol. 2020;75\(2\):133-144.](#)
12. Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular Risk. [Circulation. 2019;139\(12\):1483-1492.](#)

