

Terapias emergentes dirigidas a la lipoproteína(a): avances farmacológicos y direcciones futuras

Comentado por: **José Ignacio Cuende**

Referencia completa: Perez AD, Simpson RJ Jr, Komé AM, Tungate Lopez S. **Emerging therapies targeting lipoprotein(a): Pharmacologic advances and future directions. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.** 2025;392:103695. doi:10.1016/j.jpet.2025.103695

Enlace: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022356525399088>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41478673>

Resumen

La lipoproteína(a) [Lp(a)] es una variante de LDL determinada en gran medida por genética, con efectos proaterogénicos, proinflamatorios y protrombóticos, y una relación aproximadamente lineal con el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD). El artículo revisa el creciente interés clínico por la Lp(a) a medida que se amplía el cribado recomendado y persiste un “riesgo residual” pese al control intensivo del cLDL. Se subraya que, aunque la aféresis puede reducir Lp(a) y se utiliza en casos seleccionados, es costosa y exige tratamientos repetidos; y que, a día de hoy, no existen tratamientos farmacológicos aprobados dirigidos específicamente a Lp(a).

Los autores sintetizan las terapias emergentes con evidencia clínica más avanzada: (1) oligonucleótidos antisentido (ASO), ejemplificados por pelacarsen, que degradan el ARNm de LPA y reducen la síntesis de apo(a); (2) siRNA (olpasiran, lepodisiran, zerlasiran) que silencian el ARNm de apo(a) mediante el complejo RISC; (3) pequeñas moléculas orales como muvalaplin, que inhiben la formación de Lp(a) interfiriendo la interacción apo(a)-apoB; y (4) aproximaciones de edición genética del gen LPA como posible estrategia “de una sola vez”.

Se destaca que las reducciones observadas con agentes dirigidos (en fases 1-2) son muy potentes, y que varios programas ya están en fase 3 con ensayos de desenlaces en marcha. El trabajo también discute seguridad y tolerabilidad, así como el debate sobre cuánto descenso de Lp(a) sería necesario para traducirse en beneficio clínico (probablemente muy alto). Concluye que estas terapias podrían reconfigurar la práctica clínica en lipidología si demuestran reducción de eventos.

COMENTARIO

El artículo de revisión de Perez y cols. ofrece una puesta al día muy oportuna sobre las probables nuevas moléculas terapéuticas para reducir los niveles de lipoproteína(a) [Lp(a)] y, sobre todo, por qué ahora —y no antes— tiene sentido hablar de fármacos específicamente diseñados para reducirla. El artículo parte de una idea sencilla pero con implicaciones profundas: aunque el control del cLDL ha transformado la prevención cardiovascular, persiste un riesgo residual importante, y la Lp(a) desta-

ca como biomarcador causal y diana potencialmente modificable, con mecanismos proaterogénicos, proinflamatorios y protrombóticos. En la práctica clínica española, esta aproximación encaja especialmente bien con el mensaje que la Sociedad Española de Arteriosclerosis ha reforzado en documentos recientes: no basta con “mirar” el LDL; debemos ampliar la evaluación del riesgo incorporando determinantes aterogénicos adicionales cuando corresponda, y la Lp(a) es uno de los más relevantes.

De hecho, los Estándares SEA 2026 para el control global del riesgo vascular incorporan explícitamente la Lp(a) como elemento a considerar en la valoración integral: recomiendan su cuantificación “al menos una vez en la vida” y, si es posible, ya en la primera visita, precisamente por el carácter estable (genético) de sus concentraciones y su utilidad para afinar la estratificación del riesgo. Esta recomendación es clave para entender por qué la irrupción de terapias anti-Lp(a) tiene sentido: si se generaliza el cribado oportunista (al menos una determinación), aumentará el número de pacientes en los que identificaremos un “exceso de riesgo” que no se explica solo por el cLDL. Además, los Estándares apuntan una cuestión práctica con impacto terapéutico: en sujetos con Lp(a) muy elevada y respuesta insuficiente al tratamiento hipolipemiante, puede ser útil corregir el cLDL restando una fracción atribuible a la Lp(a), con la fórmula estimativa $cLDL\text{ corregido} = cLDL - [Lp(a) \times 0,3]$ (en mg/dL), advirtiendo que depende de la isoforma y debe interpretarse con prudencia. Esta precisión técnica (aparentemente “de laboratorio”) tiene una lectura clínica: si parte del colesterol medido se “arrastra” por la Lp(a), podemos infravalorar la contribución residual al riesgo y, por tanto, el potencial beneficio de una intervención dirigida.

En paralelo, el documento de consenso clínico sobre Lp(a) de la SEA refuerza dos ideas que dan soporte conceptual directo a las moléculas revisadas por Perez y cols.: (1) el nivel de Lp(a) depende en gran medida de la genética por lo que es estable —por lo que una medición suele ser suficiente— y (2) su asociación con el riesgo es continua, aunque se usen umbrales por motivos prácticos. Este consenso propone incluso una reestimación semicuantitativa del riesgo (p. ej., mediante factores correctores aplicados al SCORE2) según intervalos de Lp(a), reconociendo limitaciones de estandarización analítica y la ausencia de datos epidemiológicos “locales” robustos. Esta aproximación —prudente pero operativa— es, en esencia, el puente entre “marcar” a un paciente como de mayor riesgo y justificar intensificación terapéutica hoy (objetivos de cLDL más estrictos, uso precoz de iPCSK9, etc.) y, mañana, la indicación de un fármaco anti-Lp(a) cuando exista evidencia de reducción de eventos.

Aquí es donde la revisión cobra valor: describe con claridad qué familias de fármacos están intentando resolver el problema biológico de la Lp(a) y por qué las terapias clásicas han sido decepcionantes. En consonancia con el consenso de la SEA, que recuerda fracasos históricos (niacina, inhibidores CETP) y advierte contra asumir beneficio clínico solo por “mejorar el perfil lipídico”, el artículo subraya que el objetivo real debe ser demostrar reducción de eventos, no solo descensos espectaculares en nmol/L. Estamos ante un campo con una señal biológica robusta, pero con una lección aprendida en prevención cardiovascular: **no todo cambio favorable en biomarcadores garantiza beneficio clínico.**

En cuanto a las moléculas concretas, Perez y cols. revisan tres grandes aproximaciones:

1. **Oligonucleótidos antisentido (ASO)**, con pelacarsen como referente. Se resume la evidencia de fase 2 (reducciones intensas hay dosis-dependientes) y se describe el ensayo pivotal HORIZON en fase 3, diseñado ya con endpoints clínicos relevantes.

2. **siRNA y derivados (incluidos Dicer-substrate siRNA)**, con olpasiran (ensayo en fase 3 OCEAN(a)-Outcomes), lepodisiran (ensayo en fase 3 ACCLAIM-Lp(a)) y zelasiran, destacando potencia, selectividad hepática (p. ej., estrategias tipo GalNAc) y duraciones de efecto que permiten esquemas de dosificación espaciados.
3. **Pequeñas moléculas** (p. ej., muvalaplin), que aportan la promesa —todavía por confirmar en términos de resultados— de la vía oral y una logística terapéutica distinta a la de los fármacos basados en ARN.

Este catálogo coincide bien con la tabla práctica incluida en el consenso de la SEA, que sitúa ya varias de estas terapias en fases avanzadas (pelacarsen y olpasiran en fase 3; muvalaplin y otras terapias de Lilly y SLN-360 en fase 2). La convergencia entre ambos textos no es trivial: transmite al clínico que no hablamos de una “moda”, sino de un conjunto coherente de moléculas terapéuticas que han madurado hasta el punto de tener programas de outcomes en marcha.

Ahora bien, desde el punto de vista crítico, el artículo de Perez y cols. tiene dos limitaciones típicas de este tipo de revisión: (a) su utilidad es mayor para entender mecanismos y ensayos que para guiar decisiones clínicas inmediatas, y (b) el campo evoluciona tan rápido que ciertos datos de pipeline pueden quedar desactualizados pronto. Por eso, para el lector, es especialmente importante leerlo junto a los documentos nacionales: los Estándares SEA 2026 concretan “qué hacer hoy” con el paciente (objetivos de cLDL según riesgo, criterios de intensificación con iPCSK9 cuando hay Lp(a) elevada, etc.). Y el consenso sobre Lp(a) aporta el marco operativo de medición, interpretación y comunicación del riesgo (incluida la idea de que, aunque no exista un método perfecto de integración cuantitativa, la Lp(a) permite refinar el riesgo y seleccionar candidatos para ensayos o terapias emergentes).