¿Es seguro alcanzar concentraciones muy bajas de lipoproteína(a)? Nuevas evidencias del estudio FOURIER

Comentado por: Rosa Argüeso Armesto

Referencia completa: Gencer B, Giugliano RP, Ran X, et al. **Safety of low lipoprotein(a) levels: the FOURIER trial.** European Heart Journal. 2026;47:6039. doi:10.1093/eurheartj/ehag398

Enlace: https://academic.oup.com/eurheartj/article/47/40/6039/8700770

Resumen

Introducción

La lipoproteína(a) [Lp(a)] es un factor causal bien establecido en la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, aumentando el riesgo de infarto coronario, ictus isquémico y estenosis valvular aórtica. Recientes avances terapéuticos con oligonucleótidos antisentido y ARN de interferencia permiten reducir Lp(a) en más del 75–90%. Sin embargo, la seguridad de alcanzar niveles extremadamente bajos es poco conocida, especialmente dada la posible asociación entre niveles bajos y diabetes mellitus tipo 2.

Objetivo

El análisis post hoc del ensayo clínico FOURIER buscó determinar la seguridad de concentraciones bajas de Lp(a) y su relación con eventos adversos incluyendo diabetes, hemorragias, alteraciones neurocognitivas, neoplasias y fibrilación auricular.

Métodos

- Diseño: Estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo.
- Población: 27,564 pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, todos tratados con estatinas.
- Mediciones: Determinaciones basales de Lp(a) disponibles en 25,090 participantes, con mediana de 37 nmol/L (IQR 13–165 nmol/L).
- Eventos evaluados: Diabetes mellitus (prevalente e incidente), ictus hemorrágico, hemorragias graves, alteraciones neurocognitivas, neoplasias y fibrilación auricular.
- Análisis: Modelos de regresión multivariable ajustados por factores clínicos y metabólicos, con seguimiento mediano de 2,2 años.

Resultados

1. Seguridad de concentraciones bajas de Lp(a):

   No se detectaron asociaciones significativas entre niveles bajos de Lp(a) y aumento de ictus hemorrágico, hemorragias graves, eventos neurocognitivos, neoplasias o fibrilación auricular, incluso en pacientes con Lp(a) ≤13 nmol/L.

2. Asociación con diabetes mellitus:

   Se confirmó asociación inversa :por cada reducción de 50 nmol/L en Lp(a) basal, la odds ratio ajustada para diabetes prevalente fue 1,03 (IC 95%: 1,02–1,04) y el hazard ratio para diabetes incidente 1,05 (IC 95%: 1,02–1,08). La incidencia a tres años de diabetes fue mayor en los cuartiles más bajos de Lp(a).

3. Evolocumab y riesgo de diabetes:

   El tratamiento con evolocumab, que redujo medianamente Lp(a) (mediana 71 nmol/L en decil superior), no aumentó significativamente el riesgo de diabetes (HR ajustada 0,72; IC 95%: 0,38–1,35).

Evaluación crítica

- Estudio robusto por tamaño muestral y diseño aleatorizado, pero análisis post hoc y diferencias entre reducción natural y farmacológica de Lp(a) limitan conclusiones causales.
- Seguimiento relativamente corto para efectos metabólicos a largo plazo.
- Población con enfermedad cardiovascular avanzada limita extrapolación a prevención primaria.

Implicaciones clínicas

- Concentraciones bajas de Lp(a) presentan un perfil de seguridad favorable para la mayoría de los eventos adversos evaluados.
- Asociación inversa con diabetes sugiere necesidad de estudios mecanísticos y vigilancia en terapias futuras.
- Ensayos de nueva generación deben evaluar seguridad metabólica y eficacia cardiovascular con seguimiento prolongado.

Conclusión

El análisis del estudio FOURIER muestra que concentraciones bajas de Lp(a) son generalmente seguras, consolidando su papel como objetivo terapéutico prometedor. Sin embargo, la relación con diabetes y la seguridad de reducciones farmacológicas profundas requieren más investigación para definir plenamente el perfil beneficio-riesgo.

Comentario

El mensaje fundamental es que disponer de concentraciones muy bajas de Lp(a) parece seguro para la mayoría de los acontecimientos evaluados, pero todavía no podemos afirmar que reducir farmacológicamente esta lipoproteína hasta valores extremadamente bajos carezca de consecuencias a largo plazo.

El verdadero reto será demostrar no sólo que las nuevas estrategias reducen intensamente Lp(a), sino también que esta reducción se traduce en beneficio cardiovascular clínicamente relevante y con un perfil de seguridad favorable.

La publicación del análisis de FOURIER coincide con un momento especialmente relevante para la investigación sobre Lp(a). Los resultados negativos comunicados del ensayo HORIZON obligan a revisar algunas expectativas sobre las nuevas terapias dirigidas contra esta lipoproteína y refuerzan la necesidad de disponer de ensayos de resultados cardiovasculares. La evidencia disponible permite seguir considerando la Lp(a) elevada como un importante factor causal de riesgo cardiovascular, pero recuerda que la identificación de una diana causal no garantiza que su modificación farmacológica, en cualquier contexto clínico, produzca el beneficio esperado. El desafío actual no consiste únicamente en desarrollar tratamientos capaces de alcanzar concentraciones muy bajas de Lp(a), sino en demostrar que esta reducción es segura, sostenida y clínicamente eficaz.

Lejos de cerrar el debate, ambos estudios contribuyen a redefinir las preguntas que deberán responder las próximas investigaciones

Los hallazgos de FOURIER, aun siendo tranquilizadores, no permiten establecer la seguridad a largo plazo de las reducciones farmacológicas intensivas de Lp(a), que deberán evaluarse en ensayos específicos.

La reducción de Lp(a) es un objetivo biológico alcanzable. Su traducción en una estrategia de prevención cardiovascular eficaz sigue siendo una cuestión que requiere demostración clínica.

Enlace al artículo: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehag398