

ESTUDIOS SOBRE LÍPIDOS PRESENTADOS EN LA AHA 2025. ¿QUÉ DEBEMOS SABER?

Autora: Cristina Rodríguez Sánchez-Leiva (Cardióloga clínico en el Hospital Mateu Orfila, Menorca, España)

Fecha de publicación: 20/11/2025

Patología: CI y factores de riesgo CV / Categoría: Novedades

Tiempo de lectura: 4 minutos



*Esta página web está exclusivamente dirigida a personal sanitario. Este post incluye opiniones de su autor. Las partes del texto subrayadas contienen **enlaces** a la evidencia científica en la que se sustenta.*

“La Reunión Anual 2025 de la ACC presentó avances prometedores para el control de lípidos aterogénicos en pacientes de alto riesgo, destacando la terapia génica CTX310 (anti-ANGPTL3) con reducciones potentes en una sola dosis, y la enlicitida (inhibidor oral de PCSK9) con eficacia comparable a los inyectables. En el manejo de la hipertrigliceridemia grave, el olezarsen demostró una reducción sin precedentes del 85% en el riesgo de pancreatitis aguda, aunque con riesgo de esteatosis hepática; mientras que el fármaco inyectable DR-10624 surgió como una opción novedosa al reducir tanto triglicéridos como grasa hepática, si bien requiere combinación con estatinas debido a un aumento de c-LDL”

La Reunión Anual 2025 de la **Asociación Americana de Cardiología (ACC)** ha sido el escenario de presentación de diversos estudios clave en el campo de los lípidos. Estos hallazgos abren un futuro muy prometedor para optimizar el control del colesterol LDL (c-LDL) y los triglicéridos.

Actualmente, a pesar de los avances con terapias hipolipemiantes potentes como los **inhibidores de PCSK-9** y de su síntesis, el manejo de las dislipemias sigue siendo un desafío, especialmente en:

- Pacientes con riesgo cardiovascular muy alto o extremo.
- Pacientes con dislipemias refractarias al tratamiento.

Para avanzar y optimizar el control de las dislipemias, es crucial abordar varias áreas de mejora:

- Mejor estimación de las lipoproteínas aterogénicas: Aplicar/desarrollar métodos más precisos para conocer los niveles reales de estas lipoproteínas.
- Terapia más intensa y precoz: Implementar estrategias/tratamientos que permita alcanzar los objetivos de c-LDL más rápido.
- Mejor estimación del riesgo residual y terapias dirigidas: Evaluar con mayor precisión el riesgo cardiovascular residual para aplicar tratamientos más específicos y personalizados.
- Mejora de la adherencia terapéutica: Enfocarse en solucionar uno de los problemas principales en el manejo de la dislipemia, que es la falta de constancia en el tratamiento por parte del paciente.

[VESALIUS-CV: descrito en un post específico de CARPRIMARIA](#)

EDICIÓN GÉNICA¹

- ¿Qué sabíamos?: La ciencia había demostrado que individuos con variantes genéticas que inducían una pérdida de función de la **proteína 3 similar a la angiopoyetina (ANGPTL3)** hepática, implicada en la inhibición de las lipoproteínas y lipasas endoteliales, se asociaba a niveles más bajos de colesterol LDL, triglicéridos y a un riesgo cardiovascular reducido, sin contrapartidas aparentes. El **evinacumab**, un anticuerpo monoclonal frente al **ANGPTL3** que precisa de una infusión mensual, ha mostrado sus beneficios en la reducción del c-LDL y ha sido recogido por las guías de práctica clínica, tal como pudimos ver en la última actualización de las de la **Sociedad Europea de Cardiología** presentadas a finales de agosto de 2025, como tratamiento indicado en la hipercolesterolemia familiar homocigota que no alcanza objetivos con las dosis máximas hipolipemiantes toleradas.
- [El estudio:](#) La terapia génica ha incursionado en el ámbito de las dislipemias con el **CTX310**. Esta es una formulación encapsulada de nanopartículas lipídicas de ARN mensajero que utiliza la tecnología **CRISPR-Cas9** y ARN guía, dirigida específicamente a inhibir la expresión de **ANGPTL3** hepático. La infusión intravenosa de una sola dosis de **CTX310** (*se probaron 5 dosis ajustadas al peso*) indujo una pérdida de la función de **ANGPTL3** y, por ende, una reducción de sus concentraciones en sangre. El estudio Fase I, presentado en las sesiones anuales de la **ACC 2025**, incluyó a un total de 15 pacientes (*87% varones, edad media de 53 años*) con hipercolesterolemia no controlada, hipertriacilgliceridemia, o dislipemia

mixta refractaria a terapia hipolipemiante máxima tolerada (*el 40% usaba inhibidores de PCSK9*). Con las dosis más altas y en menos de 60 días de seguimiento, se observó una reducción 48,9% del c-LDL, 48,9% del colesterol no HDL, 33,4% de apolipoproteína B y 55,2% de triglicéridos. Respecto a la seguridad, 3 pacientes experimentaron problemas durante la infusión, aunque pudieron completarla, incluyendo una reacción alérgica a pesar del pretratamiento con antihistamínicos y glucocorticoides. También se observó un aumento transitorio pero significativo de enzimas hepáticas (*observado en otras terapias basadas en CRISPR*), una muerte súbita a los 179 días de recibir la terapia, aunque el paciente tenía hipercolesterolemia familiar y múltiples eventos cardiovasculares previos.

- ¿Qué supone?: Esta terapia de modificación génica es muy prometedora, ya que consigue reducciones potentes en los niveles de lipoproteínas aterogénicas con una única inyección, lo que podría solucionar uno de los mayores problemas en el manejo de las dislipemias, la adherencia terapéutica. Uno de los aspectos cruciales que deben resolverse es el de la seguridad. Se espera que las futuras investigaciones, que incluirán un mayor número de pacientes, aclaren este aspecto.

ESTUDIO CORALreef

- ¿Qué sabíamos?: Los **inhibidores de PCSK9** actualmente comercializados, el evolocumab y el alirocumab, son potentes hipolipemiantes que se administran vía subcutánea cada quince días o mensualmente. El inclisiran, inhibidor de la síntesis de PCSK9, se administra en la fase crónica, de manera semestralmente. Este tipo de administración mejora uno de los problemas principales del control lipídico, la adherencia. A pesar de su eficacia, existe una barrera importante que explica por qué una gran parte de los médicos especialistas en cardiología no prescriben estos inyectables: las dificultades de dispensación y la carga administrativa en consultas, puesto que su prescripción requiere dedicar tiempo a instruir al paciente sobre su uso. Además de las barreras clínicas y administrativas, hay una preferencia por parte de algunos pacientes que no desean recibir fármacos inyectables. Por esta razón, la industria farmacéutica está investigando activamente el desarrollo de opciones de administración por vía oral.
- El estudio: La **enlicitida** es un nuevo **inhibidor de PCSK9** de administración oral. Sus resultados provienen del estudio **CORALreef**, que demostró su potente capacidad para reducir los lípidos aterogénicos. El estudio incluyó a un total de 2.912 pacientes, divididos en dos grupos principales: pacientes con enfermedad cardiovascular establecida y niveles de c-LDL ≥ 70 mg/dL (*60% de la muestra*) y pacientes con alto riesgo de enfermedad y niveles de c-LDL ≥ 70 mg/dL. A las 24 semanas de seguimiento, el fármaco logró reducciones significativas ($P < 0,001$) en lípidos clave: 57,1% en c-LDL, 49,6% en apolipoproteína B y 29% en Lp (a). Estas reducciones son consideradas equivalentes a las conseguidas por los dos fármacos

inyectables que **inhiben PCSK9 (evolocumab y alirocumab)**. El fármaco demostró ser muy bien tolerado y sin problemas de seguridad en comparación con placebo. La mayoría de los pacientes del estudio estaban con estatinas (97%) y un 54% con estatinas de alta intensidad. El nivel basal de c-LDL fue de 96,1 mg/dl.

- ¿Qué supone?: El fármaco aún no ha demostrado reducción de eventos cardiovasculares, pero la vigente teoría lipídica hace presagiar que será efectivo, más aún cuando no se han observado efectos adversos que puedan contrarrestar los beneficios esperables. El estudio **CORALreef Outcomes**, con 14.500 participantes, valorará su efecto a nivel de eventos cardiovasculares.

ESTUDIO CORE-TIMI 72a y CORE2-TIMI 72b ²

- ¿Qué sabíamos?: Los niveles elevados de triglicéridos (TG) se han asociado potencialmente con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), según sugieren estudios de aleatorización mendeliana; no obstante, esta asociación se mantiene con reservas debido a que los genes evaluados presentan pleiotropismo, lo que puede generar sesgos de confusión. La evidencia acumulada no ha logrado demostrar una relación causal independiente una vez que los datos son ajustados por los niveles de colesterol contenido en las partículas aterogénicas (*colesterol no HDL*). De hecho, una de las hipótesis actuales en consideración sugiere que el efecto aterogénico podría estar ligado a la Apolipoproteína B (*ApoB*) de dichas partículas, en lugar de al contenido de triglicéridos. Pero los triglicéridos elevados también se asocian a un riesgo incrementado de pancreatitis aguda las concentraciones son muy elevadas, principalmente > 880 mg/dL. Una de las opciones terapéuticas más recientes probadas para reducir este riesgo es el [olezarsen](#), un oligonucleótido antisentido que actúa inhibiendo el **ARN mensajero de la apolipoproteína C-III**, y que ya cuenta con aprobación para el tratamiento del **síndrome de quilomicronemia familiar**
- El [estudio](#): Los estudios aleatorizados **CORE-TIMI 72a** (617 *pacientes*) y **CORE2-TIMI 72b** (446 *pacientes*) evaluaron la seguridad y eficacia de **olezarsen** en dosis de 50 mg y 80 mg en pacientes con hipertrigliceridemia grave (≥ 500 mg/dL), con una edad media de 54 años y predominio masculino (76,4%). El fármaco demostró una reducción "no vista hasta ahora" en el riesgo relativo de pancreatitis aguda en un 85% (IC 95%; 0,05-0,40), lo que se relaciona con su potente eficacia: el olezarsen redujo los niveles de triglicéridos en un 63% con 50 mg y en un 72% con 80 mg, logrando que el 85% de los participantes alcanzaran valores inferiores a 500 mg/dL. Adicionalmente, se observaron reducciones en apolipoproteína C-III, colesterol remanente y colesterol no HDL. Como contrapartida, un subestudio documentó un aumento modesto pero significativo de la HbA1C (*habitual en las terapias para reducir los triglicéridos*) y un aumento de la esteatosis hepática dosis dependiente, determinada mediante resonancia magnética a los 12 meses.

- ¿Qué supone?: Aunque el **olezarsen** ha demostrado ser la terapia más relevante para reducir el riesgo de pancreatitis aguda en pacientes con hipertrigliceridemia grave, su uso conlleva un incremento de la grasa hepática dosis dependiente (*cuyo significado a largo plazo se desconoce, pese a la conocida relación entre la esteatosis hepática no alcohólica y la enfermedad cardiovascular*). Existen otros fármacos para reducir triglicéridos, como el **plozasiran** (*un ARN interferente de pequeña molécula que reduce los niveles de APOC3 hepática*) que no indujeron un aumento relevante de la grasa hepática. Otra posible opción podría ser el medicamento inyectado subcutáneo semanal DR-10624 (*terapia dirigida a tres receptores vinculados al metabolismo lipídico y de la glucosa: factor de crecimiento de fibroblastos 21, glucagón y péptido-1 similar al glucagón*) que ha reducido los triglicéridos y la grasa hepática de forma significativa en un estudio (*fase II doble ciego con n=79, realizado en China en pacientes con hipertrigliceridemia severa*) presentado en la **ACC 2025**. Esta terapia aumentaría las concentraciones de c-LDL sin incrementos de la Apo B y con reducciones del colesterol no HDL y VLDL, por tanto, se precisaría asociar a estatinas.

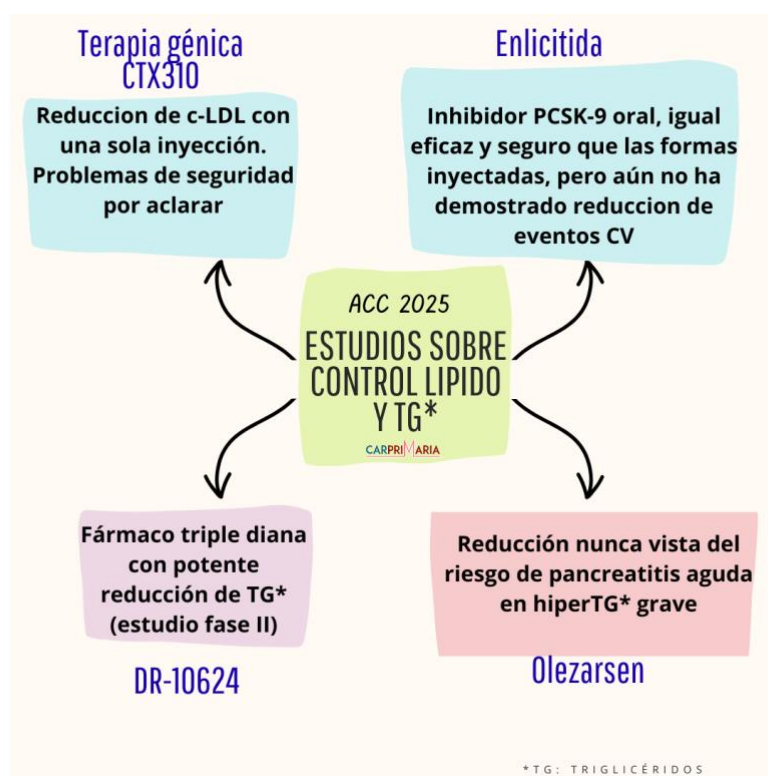


Ilustración 1. Resumen de los estudios sobre dislipemias presentados en ACC 2025. CARPRIMARIA

REFERENCIAS

¹ [Luke J. Laffin et al. Phase 1 Trial of CPISPR-Cas9 Gene Editing Targeting ANGPTL3. NEJM. November 8, 2025](#)

² [Nicholas A. Marstson et al. Olezarsen for Managing Severe Hypertriglyceridemia and Pancreatitis Risk. NEJM November 8, 2025](#)



[Información sobre molécula Enlicitida y DR10624: estudios presentados en las sesiones anuales de la AHA 2025 celebradas a principios de noviembre de 2025 en Nueva Orleans, EE. UU. Consultar información](#)