Artículo comentado: *Zodasiran, an RNAi Therapeutic Targeting ANGPTL3, for Mixed Hyperlipidemia*

Autores del artículo: Robert S. Rosenson, M.D., Daniel Gaudet, M.D., Ph.D., Robert A. Hegele, M.D., Christie M. Ballantyne, M.D., Stephen J. Nicholls, M.B., B.S., Ph.D., Kathryn J. Lucas, M.D., Javier San Martin, M.D., Rong Zhou, Ph.D., Ma'an Muhsin, M.D., Ting Chang, Ph.D., Jennifer Hellawell, M.D., and Gerald F. Watts, D.Sc., Ph.D., M.D., for the ARCHES-2 Trial Team

Citación: The New England Journal of Medicine N Engl J Med 2024;391:913-25

DOI: [10.1056/NEJMoa2404147](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2404147)

Autor del comentario: Clara Viñals. Hospital Clínic Barcelona

Objetivos del estudio: Evaluar la eficacia y seguridad de zodasirán, un RNA pequeño de interferencia que inhibe la expresión hepática de ANGPTL3, en adultos con dislipidemia mixta.

Población de estudio: Adultos con dislipidemia mixta, triglicéridos en ayunas entre 150–499 mg/dl y LDL $\geq$ 70 mg/dl o colesterol no-HDL $\geq$ 100 mg/dl. Todos seguían dieta y tratamiento estable, con o sin estatinas, y recibieron zodasirán (50, 100 o 200 mg) o placebo administrado a las 0 y 12 semanas con un seguimiento de 36 semanas.

Resultados: Se incluyeron 204 pacientes; zodasiran redujo ANGPTL3 en hasta un 74% respecto al placebo a las 24 semanas. Los triglicéridos disminuyeron en 51–63% según la dosis ($P < 0,001$). También se redujeron el colesterol no-HDL (hasta -36%), apoB (hasta -22%) y LDL (hasta -20%). Los efectos fueron dependientes de la dosis administrada. La seguridad general fue buena, sin diferencias significativas en eventos adversos graves. Se observó un aumento transitorio de HbA1c en personas con diabetes con la dosis más alta. Además, Zodasirán no presentó efectos hepáticos adversos y redujo la grasa hepática en los pacientes tratados.

Limitaciones: Las limitaciones del estudio incluyen su corta duración y la administración de zodasirán solo en dos puntos de tiempo, con una población mayoritariamente blanca.

Conclusiones principales y opinión personal: Las conclusiones de este estudio sugieren que zodasirán puede reducir eficazmente los niveles de triglicéridos y colesterol remanente en pacientes con hiperlipidemia mixta. Faltan datos a largo plazo y estudios que evalúen si esta reducción de lipoproteínas ricas en triglicéridos se asocia a una reducción de eventos cardiovasculares y mortalidad.

Aplicabilidad clínica y perspectivas de investigación derivadas del estudio: Zodasirán muestra potencial clínico para reducir triglicéridos y colesterol remanente en pacientes con hiperlipidemia mixta, reduciendo el riesgo cardiovascular, con buen perfil de seguridad. Los estudios futuros deben centrarse en evaluar su impacto a largo plazo, y si se traduce en una reducción del MACE (Major adverse cardiovascular events).

Resumen para la población general: Zodasirán es un tratamiento prometedor para reducir los niveles de triglicéridos y colesterol en personas con riesgo cardiovascular debido a la dislipidemia. Ofrece una opción segura, sin efectos hepáticos graves, y podría ayudar a prevenir enfermedades del corazón. Se necesitan más estudios para confirmar sus beneficios a largo plazo.

Fecha: 07/04/2025