

Artículo comentado junio de 2025
Grupo de lípidos y riesgo cardiovascular de la SEEN

Artículo comentado: Lepodisiran – A long-duration small interfering RNA Targeting Lipoprotein(a)

Autores del artículo: Steven E Nissen, Wei Ni, Xi Shen, Qiuqing Wang, Ann Marie Navar, Stephen J Nicholls, Kathy Wolski, Laura Michael, Axel Haupt, and John H Krege.

Citación (Revista): N Engl J Med. 2025 May 1;392(17):1673–1683

DOI: [10.1056/NEJMoa2415818](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2415818)

Autor del comentario: Alba Hernández Lázaro. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell, Barcelona.

Objetivos del estudio: Lepodisiran es un RNA pequeño de interferencia (siRNA) que trata de inhibir la síntesis hepática de apolipoproteína(a). El estudio trata de evaluar la seguridad, eficacia y duración del efecto del fármaco en pacientes con niveles elevados de lipoproteína(a) [Lp(a)].

Población de estudio y metodología: Se incluyeron 320 participantes con edad media de 62,7 años, 43% mujeres. 68 % de la muestra tenía alto riesgo cardiovascular, incluyendo 48 % con enfermedad coronaria conocida. Los participantes fueron asignados en una proporción aleatoria 1:2:2:2 para recibir Lepodisiran 16 mg (día 0 y 180), Lepodisiran 96 mg (día 0 y 180), Lepodisiran 400 mg (día 0 y 180), Lepodisiran 400 mg (día 0) + placebo (día 180) y placebo (día 0 y 180). El seguimiento fue de 540 días tras la primera administración y se midieron los niveles de Lp(a) en los días 0, 30, 60, 120, 180, 360 y 540.

Resultados: Entre los días 60 y 180 se observó una disminución promedio ajustada con placebo del 40,8 % con la dosis de 16 mg, del 75,2 % con 96 mg y del 93,9 % con la dosis más alta, 400 mg. Entre los días 30 y 360, una sola dosis de 400 mg logró una reducción del 88,5 %, mientras que la administración de dos dosis (en el día 0 y el día 180) alcanzó una reducción aún mayor, del 94,8 %. Además, se evidenció que el efecto del fármaco era duradero: incluso a los 540 días después de una sola dosis de 400 mg, los niveles de Lp(a) seguían un 74,2 % por debajo del valor inicial. Entre los hallazgos adicionales, se detectó una disminución dependiente de la dosis en los niveles de apolipoproteína B, con reducciones de hasta un 15,5 %

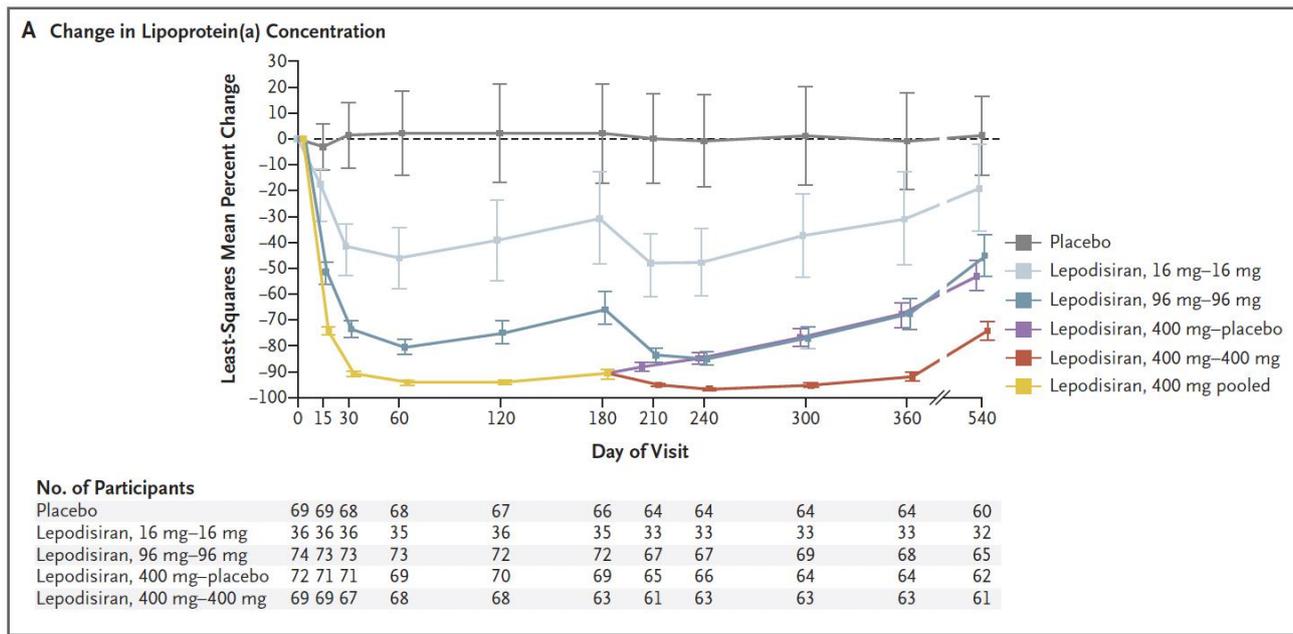
Limitaciones: Subrepresentación étnica, especialmente de personas negras, quienes tienen mayor prevalencia de Lp(a) elevada. Solo se probaron hasta dos dosis por lo que se desconoce el efecto de dosis adicionales. No se evaluaron eventos cardiovasculares clínicos como desenlaces.

Conclusiones principales y opinión personal: Lepodisiran demostró una reducción sostenida y potente de los niveles de Lp(a), presentando la dosis de 400 mg una reducción superior al 90 % durante casi un año tras una sola dosis. El perfil de seguridad fue favorable, con reacciones leves en el lugar de inyección como principal efecto adverso. Estos resultados respaldan la continuación del desarrollo clínico en estudios de fase 3 que evaluarán si la reducción de Lp(a) se traduce en menos eventos cardiovasculares.

Aplicabilidad clínica y perspectivas de investigación derivadas del estudio: Lepodisiran podría ofrecer un enfoque terapéutico eficaz y de larga duración para reducir Lp(a), un factor de riesgo genético y resistente a tratamientos convencionales. Su aplicación futura dependerá de confirmar si la reducción de Lp(a) conlleva una disminución de eventos cardiovasculares en estudios de fase 3. El estudio sienta las bases para dosis más espaciadas, posiblemente una vez al año.

Resumen para la población general: La lipoproteína(a), o Lp(a), es una partícula que circula en la sangre y transporta colesterol. Tener niveles altos de Lp(a) aumenta el riesgo de enfermedades del corazón, como infartos o estrechamiento de las arterias, y este riesgo está en gran parte determinado por la genética. Actualmente no existen medicamentos aprobados para bajarla. Este estudio analizó un nuevo tratamiento llamado lepodisiran, administrado por inyección, que redujo de forma muy importante los niveles de lipoproteína(a) en la sangre durante muchos meses y fue bien tolerado. Si futuros estudios confirman que esta reducción disminuye los ataques cardíacos y otros problemas, podría convertirse en una herramienta clave para prevenir enfermedades cardiovasculares graves.

Resumen gráfico:



Fecha: 22 de junio de 2025