

ARTICULO COMENTADO DEL MES DE FEBRERO 2026

GRUPO DE LÍPIDOS Y RIESGO CARDIOVASCULAR DE LA SEEN

Artículo comentado: *Efficacy and Safety of Oral PCSK9 Inhibitor Enlicitide in Adults with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: A Randomized Clinical Trial*

Autores del artículo: Ballantyne CM, Gellis L, Tardif JC, Banka P, Navar AM, Asprusten EA, Scott R, Stroes ESG, Froman S, Mendizabal G, Wang F, Catapano AL

Citación (revista): JAMA 2026 jan 13; 335(2):129-139

DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2025.20620>.

Autor del comentario: Jose Manuel Cabezas Agrícola, Servicio de Endocrinología y Nutrición-Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (C.H.U.S)

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Aunque las estatinas y la ezetimiba siguen siendo la piedra angular del tratamiento hipolipemiante, muchos pacientes no alcanzan los objetivos de c-LDL recomendadas por las guías, entre otros motivos por intolerancia, principalmente muscular. Desde el descubrimiento de la importancia que tiene la proteína PCSK9 en la regulación del receptor de LDL en el hepatocito, y, por tanto, en la homeostasis del colesterol, la síntesis de inhibidores de esta proteína ha transformado la prevención cardiovascular. Así, tratamientos inyectables subcutáneos contra PCSK9 en forma de anticuerpos monoclonales (evolcumab, alirocumab) o RNA interferencia pequeños (inclisiran) han demostrado reducciones en c-LDL en torno 50-60% y reducciones de riesgo de eventos cardiovasculares, pero su acceso tan restringido por las autoridades regulatorias debido sobre todo al elevado coste y la necesidad de inyecciones subcutáneas repetidas están limitando mucho su uso en la práctica. Por ello, inhibidores orales de PCSK9 ampliarían potencialmente el acceso (al evitar inyecciones y abaratar costes) y ayudarían a lograr alcanzar objetivos lipídicos.

El decanoato de enlicitida (MK-0616) es un péptido macrocíclico de administración oral diaria en ayunas que interfiere con la interacción entre PCSK9 y el receptor LDL, que va unido a un potenciador de la permeabilidad intestinal (caprato sódico, que modula la apertura de las uniones estrechas intestinales). Aunque su biodisponibilidad es de tan solo el 2%, en los diferentes estudios farmacocinéticos ha demostrado inhibición de los niveles plasmáticos de PCSK9 de > 80% durante >24

h lo que se acompaña con reducciones progresivas (variable según la dosis probada) de c-LDL entre 41 y 60%.

El objetivo primario del ensayo fase 3 multicéntrico, internacional (17 países) CORALreef en población adulta > 18 años con Hipercolesterolemia Familiar heterocigota (HFhe) fue el cambio porcentual medio de c-LDL en la semana 24 y como objetivos secundarios: el cambio porcentual medio de c-LDL en la semana 52 y el cambio porcentual medio del colesterol-no-HDL, ApoB y la mediana del cambio porcentual de la lipoproteína(a) (Lpa) en la semana 24

POBLACIÓN DE ESTUDIO: se reclutaron 303 pacientes con HFhe (diagnosticada genéticamente o por métodos clínicos aceptados universalmente: Red Clínicas Lipídicas Holandesa, MEDPED, Simon Broome, otras), edad media 52 años, 51% mujeres, y 26.7% en prevención 2ª (mayoría cardiopatía isquémica), y 13.4% diabetes tipo 2.

Se randomizaron 2:1 a enlicitida 20 mg (n = 202) o placebo (n = 101), completando el ensayo el 96.7% (196 [97.0%] grupo enlicitida y 97 [96.0%] placebo). La media c-LDL basal fue 119 mg/dl. Todos estaban con estatinas (alta intensidad 81%) y 64% con ezetimiba.

RESULTADOS

-A la semana 24, c-LDL se redujo un 58% (IC 95%, -62% a -54%) (cambio absoluto -69 mg/dl) en el grupo enlicitida frente a un 3% en el grupo placebo (IC 95%, -2% a 7%) (cambio absoluto 0.3 mg/dl).

-A la semana 52, c-LDL se redujo un 55% (IC 95%, -59% a -51%) (cambio absoluto -64 mg/dl) en el grupo enlicitida frente a un 9% en el grupo placebo (IC 95%, 2% a 15%) (cambio absoluto 8 mg/dl) (p<0.001)

Comparado con placebo, enlicitida redujo significativamente col-no-HDL (diferencia entre grupos, -53%; IC 95%, -58% a -47%; P < .001), apo B (diferencia entre grupos: -49%; IC 95%, -54% a -44%; P < .001), y Lpa (diferencia entre grupos: -27%; IC 95%, -34% a -21%; P < .001).

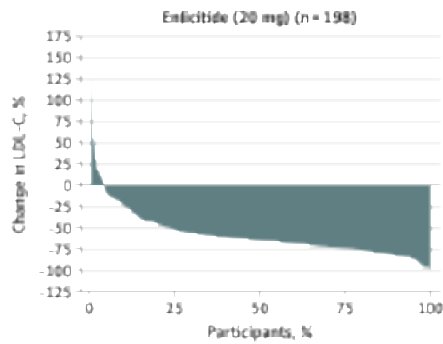
Los eventos adversos más frecuentes fueron leves: nasofaringitis, cefalea, y nauseas, y sin diferencias con placebo. No hubo diferencias frente a placebo en función renal, hepática, HbA1c ni empeoramiento control glucémico.

LIMITACIONES:

Las limitaciones del ensayo fueron: 1) la más obvia es el corto periodo de seguimiento (1 año) y el limitado número de pacientes incluidos, lo que condiciona el poder determinar de forma adecuada la seguridad, aparición de inmunogenicidad o resistencia del fármaco a largo plazo y eventos cardiovasculares; 2) la población estudiada fue la HFhe lo que restringe extrapolar los hallazgos a otras poblaciones de elevado riesgo cardiovascular, 3) no hubo pacientes tratados con ácido bempedoico y los pacientes reclutados no fueron tratados de forma optimizada previo al inicio del ensayo (en un porcentaje alto por voluntad propia de los pacientes o del médico) aunque esto ya se ha visto previamente en otros ensayos con fármacos hipolipemiantes.

CONCLUSIONES PRINCIPALES, OPINIÓN PERSONAL Y APLICABILIDAD PARA LA POBLACIÓN GENERAL:

Enlicitida puede ser una alternativa potente a los inhibidores PCSK9 actualmente disponibles especialmente para pacientes que prefieran la vía oral o que no tengan acceso a fármacos subcutáneos. Además de la potente y rápida (menos de un mes) reducción del c-LDL, la reducción en las concentraciones de apoB (medida de la totalidad de partículas lipoproteicas aterogénicas en plasma) es mayor que la publicada en otras terapias orales no estatínicas (ezetimiba, ácido bempedoico, obicetrapib) y similar en cuanto a la reducción en la Lp (a) con las terapias inyectables actuales que inhiben PCSK9. La potencia reductora de c-LDL de enlicitida la empareja a las estatinas de alta intensidad, pero potencialmente mejor tolerada, lo que contribuirá a lograr alcanzar objetivos lipídicos recomendadas en las Guías. Tener cada vez más terapias hipolipemiantes competitivas quizá contribuirá a la reducción de costes.



Objetivo 1º: Cambio porcentual de c-LDL desde basal hasta semana 24

Objetivo 2º: Cambio porcentual de c-LDL desde basal hasta semana 52

