

ARTÍCULO COMENTADO MES DE SEPTIEMBRE DE 2026

GRUPO DE TRABAJO DE LÍPIDOS Y RIESGO CARDIOVASCULAR DE LA SEEN

Artículo comentado: Oral PCSK9 Inhibitor Enlitive Versus Oral Nonstatin Therapies: A Phase 3 Randomized Clinical Trial.

Autores del trabajo: Catapano AL, Mikhailova E, Navar AM, Banka P, Corral P, Saxena M, Steg PG, Verma S, Kordahi AY, Mendizabal G, Zhu P, Ballantyne CM; CORALreef AddOn Investigators.

Citación (Revista): J Am Coll Cardiol. 2026 Jul 21;88(3):340-352

DOI: [10.1016/j.jacc.2026.03.036](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2026.03.036)

Autor del comentario: Francisco Pita Gutiérrez

Fecha: 23 de agosto de 2026

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO:

Muchos pacientes tratados con estatinas no logran alcanzar los objetivos recomendados de colesterol LDL (LDL-C) únicamente con monoterapia, requiriendo alternativas terapéuticas adicionales. Aunque existen opciones orales como el ácido bempedoico, la ezetimiba o la combinación de ambos, su capacidad para reducir el LDL-C es modesta comparada con los inhibidores de la proteína PCSK9 (iPCSK9) inyectables. El enlitive surge como un nuevo iPCSK9 de administración por vía oral, con una disminución del LDL-C del 60% en comparación con placebo, pero no hay comparación de su eficacia con otros tratamientos orales. En este contexto, el objetivo principal de este ensayo clínico de fase 3 (COR-ALreef AddOn) fue evaluar si el enlitive oral logra reducciones superiores de LDL-C, apolipoproteína B (ApoB) y colesterol no-HDL en comparación con el ácido bempedoico, la ezetimiba o la combinación de ambos, al añadirse al tratamiento con estatinas en adultos con antecedentes de un evento cardiovascular aterosclerótico mayor o en alto riesgo de sufrir su primer evento.

METODOLOGÍA Y POBLACIÓN DE ESTUDIO:

El ensayo COR-ALreef AddOn es un estudio multicéntrico de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado que evaluó a 301 adultos que estaban en tratamiento crónico con estatinas. La población de estudio fueron pacientes con antecedentes de un evento cardiovascular aterosclerótico mayor y un nivel basal de LDL-C ≥ 55 mg/dL, o bien personas con un riesgo alto de sufrir su primer evento y un nivel de LDL-C ≥ 70 mg/dL.

Metodológicamente, los participantes fueron asignados al azar en una proporción 2:1:1:2 para recibir tratamiento oral diario durante 56 días con una de las siguientes opciones: enlitive (20 mg), ácido bempedoico (180 mg), ezetimiba (10 mg) o la combinación de ácido bempedoico (180 mg) más ezetimiba (10 mg). El diseño del estudio se centró en determinar el cambio porcentual promedio desde el inicio hasta el día 56 en los niveles de LDL-C, ApoB y colesterol no-HDL.

Información elaborada por Francisco Pita Gutiérrez. Servicio de Endocrinología y Nutrición del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña

RESULTADOS:

De los 301 participantes seleccionados aleatoriamente (edad media 64,4 años, 37 % mujeres, 98 % recibiendo estatinas de intensidad moderada a alta), 298 (99 %) completaron el ensayo. El cambio porcentual medio en el LDL-C desde el inicio hasta el día 56 fue de 64,6 % (IC del 95 %: 68,3 % a 60,9 %) con enlicitide, 6,3 % (IC del 95 %: 13,5 % a 0,8 %) con ácido bempedoico, 27,8 % (IC del 95 %: 32,3 % a 23,4 %) con ezetimiba y 36,5 % (IC del 95 %: 40,8 % a 32,2 %) con ácido bempedoico más ezetimiba; enlicitide fue superior a cada comparador ($p < 0,001$ en todos los casos). Las reducciones de ApoB y colesterol no-HDL también fueron mayores con enlicitide ($p < 0,001$ en todos los casos). Las proporciones de participantes con eventos adversos y de interrupciones del tratamiento debido a eventos adversos fueron similares en todos los grupos de tratamiento.

LIMITACIONES:

1. Población y duración: El ensayo tuvo un seguimiento de solo 56 días (8 semanas) y contó con 301 participantes (predominantemente mayores y de etnia blanca), lo cual es limitado para detectar efectos adversos infrecuentes y comparativa de seguridad en los diferentes grupos de tratamiento, así como asegurar la persistencia de la eficacia a largo plazo y la generalización de conclusiones, sobre todo a nivel de beneficio clínico (reducción de evento cardiovascular aterosclerótico mayor).
2. Eficacia inusualmente baja del ácido bempedoico: La reducción de LDL-C en el grupo del ácido bempedoico fue de solo 6.3% (menor a lo observado en otros estudios previos de este fármaco), lo que pudo haber magnificado artificialmente la superioridad relativa demostrada por enlicitide. El tamaño de muestra relativamente pequeño (50 participantes) en ese grupo puede haber aumentado el impacto de los resultados individuales de los participantes en la media general del grupo. En cambio, las reducciones en el grupo de la combinación de ácido bempedoico y ezetimiba fueron consistentes con estudios previos

CONCLUSIONES PRINCIPALES:

Enlicitide logró mayores reducciones en el LDL-C, la ApoB y el colesterol no-HDL que el ácido bempedoico, la ezetimiba o su combinación de ambos en adultos tratados con estatinas con antecedentes de un evento cardiovascular aterosclerótico mayor o con alto riesgo de sufrir un primer evento, lo que demuestra su potencial como una importante opción complementaria cuando no se alcanzan los objetivos de LDL-C con el uso exclusivo de estatinas.

OPINIÓN PERSONAL:

El estudio demuestra la superioridad de enlicitide frente a ácido bempedoico y ezetimiba, tanto aisladamente como en combinación, en pacientes a tratamiento con estatinas que precisan reducir de modo importante sus niveles de LDL-C, bien por haber presentado un evento cardiovascular aterosclerótico mayor o bien por un alto riesgo de presentarlo, ampliando el abanico del arsenal terapéutico en la enfermedad aterosclerótica y facilitando alternativas terapéuticas orales. Sin embargo, no se ha comparado en un grupo con un iPCSK9 inyectable, que es uno de los fármacos de mayor potencia en la reducción del LDL-C, y también habría que tener en cuenta que es un estudio de fase 3, y por tanto está financiado por un laboratorio y no es un estudio en vida

real. Por otro lado, en [la tabla 1 del material suplementario](#) se puede ver que han participado 5 grupos investigadores españoles.

APLICABILIDAD CLÍNICA Y PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN DERIVADAS DEL ESTUDIO:

Según estos resultados, enlicitide sería una nueva opción de tratamiento oral muy eficaz y aparentemente seguro para reducir los niveles de LDL-C, ApoB y colesterol no-HDL en aquellos pacientes con un evento mayor de enfermedad cardiovascular aterosclerótica o de alto riesgo de sufrir su primer evento que no han alcanzado los objetivos pese al tratamiento con estatinas.

A partir de aquí habría que investigar si también presenta beneficio clínico (reducción de eventos cardiovasculares ateroscleróticos mayores) en pacientes en vida real, y en comparación con otros iPCSK9 inyectables.

RESUMEN PARA LA POBLACIÓN GENERAL Y PACIENTES:

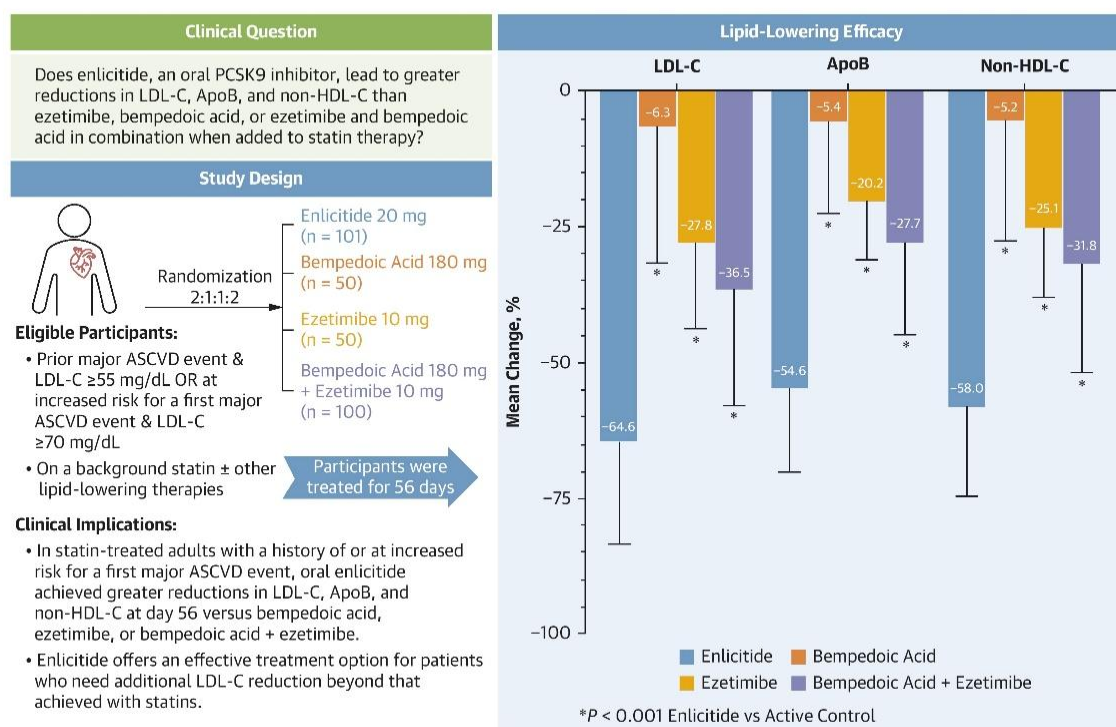
En este estudio se analiza la eficacia de un medicamento oral aún no comercializado (enlicitide) para reducir los niveles de colesterol que se relacionan con la enfermedad cardiovascular en 301 pacientes que ya estaban con el tratamiento oral habitual (estatinas) y que habían tenido un infarto de corazón (o equivalente) o tenían un alto riesgo de tenerlo, comparándolo con las alternativas orales disponibles (ezetimiba y ácido bempedoico).

Tras 8 semanas de tratamiento, los resultados obtenidos revelan que es un medicamento potente (redujo los niveles del colesterol LDL en casi un 65%, mientras ezetimiba casi un 28%, el ácido bempedoico un 6.3% y la combinación de ezetimiba y bempedoico un 36.5%) y relativamente seguro, presentando alguna molestia o efecto secundario en porcentaje similar a los que tomaron ezetimiba o ácido bempedoico.

Estos resultados apoyan la posibilidad de la comercialización futura de otro medicamento oral para añadir al tratamiento con estatinas más eficaz que el resto de medicación oral disponible en el momento actual para los pacientes.

GRÁFICO (del propio artículo)

CENTRAL ILLUSTRATION: Enlicotide Versus Oral Nonstatin Therapies: Day 56 Lipid-Lowering Efficacy



Catapano AL, et al. JACC. 2026;88(3):340-352.

Comentario de gráfico

Enlicotide, un inhibidor oral de PCSK9, produjo mayores reducciones en LDL-C, ApoB y colesterol no-HDL (Non-HDL-C) desde el inicio hasta el día 56 que el ácido bempedoico, la ezetimiba y la combinación de ácido bempedoico y ezetimiba (todos con $p < 0,001$) en adultos tratados con estatinas con antecedentes de un evento cardiovascular aterosclerótico mayor o con mayor riesgo de sufrir un primer evento.