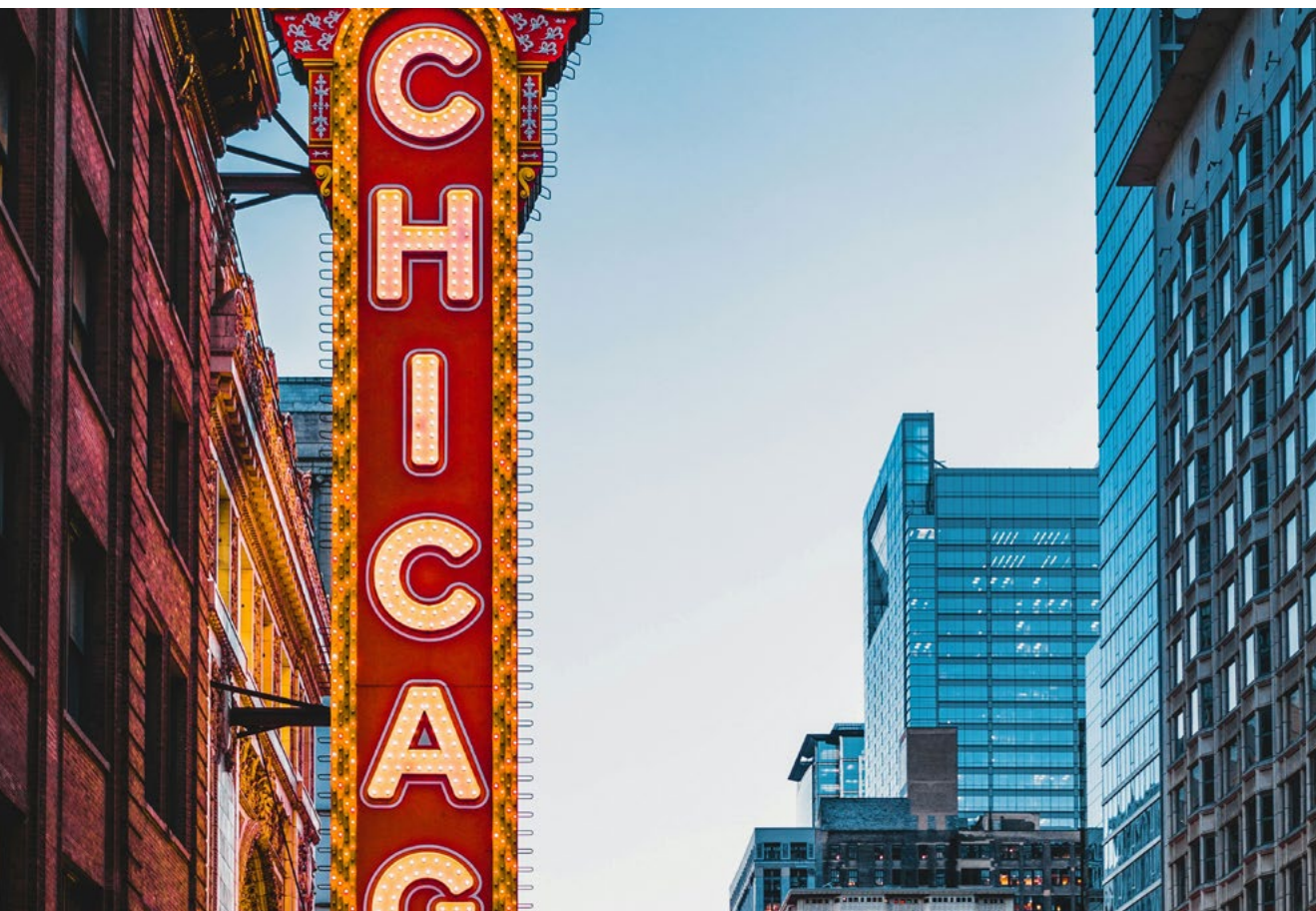




CONGRESO ACC 2025

DÍA 3

ÍNDICE

- 1. Estudio Zenith:** Sotatercept en Pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar con Alto Riesgo de Muerte.
- 2.** Derrame Pericárdico y Anticoagulantes Orales Directos.
- 3. Estudio PURSUIT:** Un inhibidor oral de PCSK9 para el tratamiento de la hipercolesterolemia
- 4.** Terapia con Anticuerpos contra Angiopoyetina-Like 3 en Pacientes con Hiperlipidemia Subóptimamente Controlada: Un Estudio de Fase 2

1. ESTUDIO ZENITH

Sotatercept en Pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar con Alto Riesgo de Muerte.

La **hipertensión arterial pulmonar** (HAP) es una enfermedad progresiva y potencialmente letal, caracterizada por el remodelado de la vasculatura pulmonar, lo que conlleva un aumento de la resistencia vascular pulmonar y de la presión en la arteria pulmonar, con el consiguiente riesgo de insuficiencia ventricular derecha y muerte. Los tratamientos actualmente disponibles incluyen antagonistas de los receptores de endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa-5, estimuladores de la guanilato ciclasa soluble y agentes dirigidos a la vía de la prostaciclina. Si bien los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo han demostrado que estas terapias pueden retrasar la progresión de la enfermedad, los principales desenlaces analizados han sido el deterioro funcional, más que eventos clínicos mayores como la muerte, el trasplante pulmonar o la hospitalización por descompensación de la HAP.

Sotatercept, un inhibidor de la señalización de activinas, representa una estrategia terapéutica innovadora en la HAP al dirigirse específicamente al remodelado vascular pulmonar, diferenciándose de los vasodilatadores tradicionales. Su mecanismo de acción se basa en la unión a miembros proproliferativos de la superfamilia del factor de crecimiento transformante β (TGF- β), modulando así la disfunción vascular característica de la enfermedad. En el ensayo de fase 3 STELLAR, realizado en pacientes con HAP del grupo 1 y clase funcional II o III de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la adición de sotatercept al tratamiento de base demostró mejoras significativas en la distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos, la resistencia vascular pulmonar y los niveles de NT-proBNP, además de una reducción del 84% en el riesgo de eventos de empeoramiento clínico.

El **estudio ZENITH**, evaluó el impacto de sotatercept en eventos clínicos mayores en pacientes con HAP más avanzada, definida por una clase funcional III o IV de la OMS y un puntaje de ≥ 9 en el REVEAL Lite 2, una herramienta pronóstica multiparamétrica en la que valores más altos indican un mayor riesgo de muerte a un año. Todos los participantes recibían la dosis máxima tolerada de terapia doble o triple.

Este ensayo de fase 3 asignó aleatoriamente a 172 pacientes en una proporción 1:1 para recibir sotatercept (dosis inicial de 0,3 mg/kg, escalada hasta 0,7 mg/kg cada 3 semanas) o placebo.

El *criterio de valoración primario* fue un compuesto de muerte por cualquier causa, trasplante pulmonar o hospitalización por empeoramiento de la HAP (≥ 24 horas), evaluado en un análisis de tiempo hasta el primer evento.

El estudio fue detenido de forma anticipada tras un análisis intermedio preespecificado que demostró una superioridad significativa de sotatercept.

Un evento del criterio de valoración primario ocurrió en el 17,4% de los pacientes tratados con sotatercept, en comparación con el 54,7% en el grupo placebo (HR 0,24; IC95%: 0,13-0,43; $P < 0,001$).

La mortalidad por cualquier causa fue del 8,1% con sotatercept y del 15,1% con placebo, mientras que el trasplante pulmonar se registró en el 1,2% y el 7,0%, respectivamente.

La hospitalización por empeoramiento de la HAP ocurrió en el 9,3% de los pacientes tratados con sotatercept, frente al 50% en el grupo placebo.

Los efectos adversos más frecuentes asociados con sotatercept fueron epistaxis y telangiectasia.

En conclusión, en adultos con HAP de alto riesgo que recibían la dosis máxima tolerada de terapia de base, el tratamiento con sotatercept se asoció con una reducción significativa del riesgo del criterio de valoración compuesto de muerte, trasplante pulmonar o hospitalización por empeoramiento de la enfermedad, en comparación con placebo.

Los resultados fueron publicados simultáneamente en [NEJM](#).

Referencia:

[Sotatercept in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension at High Risk for Death](#)

2. DERRAME PERICÁRDICO Y ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS.

El **derrame pericárdico** (DP) es una complicación rara pero grave que puede ocurrir en pacientes tratados con **anticoagulantes orales directos** (ACOD), una clase de medicamentos que ha emergido como la opción de tratamiento principal para la fibrilación auricular no valvular y la tromboembolia venosa. Los ACOD, como apixabán, rivaroxabán, dabigatrán y edoxabán, han demostrado ser no inferiores o incluso superiores a los antagonistas de la vitamina K (AVK), con un perfil de efectos secundarios más favorable. No obstante, a pesar de su creciente uso, ha surgido la preocupación por su posible asociación con el DP, una complicación que, aunque infrecuente, está vinculada a alta morbilidad y que, en muchos casos, requiere drenaje urgente.

A pesar de que los informes sobre el DP asociado con ACOD son esporádicos, diversos estudios han documentado este fenómeno, sugiriendo una relación con factores predisponentes como la enfermedad renal crónica, el cáncer o las interacciones medicamentosas.

Con el fin de evaluar la incidencia, características y factores predisponentes de este tipo de DP, *Jessica Song y cols.* llevaron a cabo un estudio retrospectivo, cuyos resultados fueron presentados durante el Congreso ACC 2025 y publicados simultáneamente en *JACC Advances*.

Se identificaron un total de 4,310 casos de DP de cualquier tamaño durante el período de estudio. Tras excluir los casos triviales o pequeños y aplicar otros criterios de exclusión, quedaron 456 casos de DP de al menos tamaño pequeño a moderado o mayor, distribuidos de la siguiente manera: 90 pequeños a moderados, 219 moderados, 31 moderadamente grandes y 116 grandes. De estos, 50 casos correspondieron a DP asociados con ACOD, 16 a warfarina y 390 a pacientes sin anticoagulación. La incidencia anual promedio de DP de al menos tamaño pequeño a moderado o mayor en los grupos de ACOD, warfarina y sin anticoagulación fue del 0.069%, 0.047% y 0.001%, respectivamente.

En el 50% de los casos de DP asociados con ACOD, se observó una DP moderadamente grande o grande. De los pacientes afectados, 21 fueron sometidos a drenaje percutáneo o quirúrgico.

Los pacientes con DP asociado a ACOD fueron significativamente más mayores y presentaron un mayor uso concomitante de amiodarona.

La regresión logística reveló los **siguientes factores asociados con una DP moderadamente grande o grande**: el uso de ACOD (OR: 2.28; IC 95%: 1.19 a 4.37), el uso de warfarina (OR: 5.50; IC 95%: 1.88-16.06), el uso concomitante de amiodarona (OR: 4.32; IC 95%: 1.46-12.78) y la presencia de tumor sólido (OR: 2.06; IC 95%: 1.25-3.39).

En resumen, este es el análisis más grande de casos de DP asociado a ACOD realizado en un solo centro, con una incidencia anual más alta de la reportada previamente. Los autores remarcan que es necesaria más investigación para estudiar las interacciones farmacocinéticas entre los ACOD y los medicamentos comúnmente co-prescritos, así como para evaluar la rentabilidad de implementar una mayor vigilancia del DP en pacientes con cáncer sólido en tratamiento con ACOD.

Los resultados fueron publicados simultáneamente en [JACC Advances](#).

Referencia:

[Pericardial Effusion Associated With Direct Oral Anticoagulant Use in a Single Center Experience](#)

3. ESTUDIO PURSUIT

Un inhibidor oral de PCSK9 para el tratamiento de la hipercolesterolemia.

La mayoría de los pacientes con alto riesgo de eventos cardiovasculares no alcanzan los objetivos lipídicos recomendados por las guías del American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA), a pesar de la amplia disponibilidad de terapias hipolipemiantes.

AZD0780 es un inhibidor oral de molécula pequeña, de administración una vez al día, que se une a un sitio novedoso en el dominio C-terminal de PCSK9 sin interferir en la interacción entre PCSK9 y el receptor de LDL (LDLR). Su mecanismo de acción bloquea el tráfico lisosomal de los complejos PCSK9-LDLR y previene la degradación del LDLR inducida por PCSK9.

En un estudio clínico de fase 1, AZD0780 en dosis de 30 mg redujo el LDL-C en un 51% cuando se administró en combinación con rosuvastatina 20 mg y en aproximadamente un 80% desde el valor basal en pacientes sin tratamiento previo con hipercolesterolemia. Además, presenta una vida media de aproximadamente 40 horas, exposición proporcional a la dosis y ausencia de interacciones con los alimentos.

Durante la última jornada del Congreso ACC 2025, se presentaron los resultados del **ensayo PURSUIT**, un estudio fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico, que evaluó la eficacia y seguridad de AZD0780 en pacientes con hipercolesterolemia que ya recibían tratamiento de base con estatinas de intensidad moderada o alta.

El estudio incluyó pacientes con colesterol LDL (C-LDL) en ayunas entre 70 mg/dL y 190 mg/dL, y triglicéridos <400 mg/dL, bajo una dosis estable de estatinas de intensidad moderada o alta, con o sin ezetimibe, según las guías ACC/AHA o locales. Los participantes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1:1:1 a recibir AZD0780 en dosis de 1, 3, 10 o 30 mg, o placebo, una vez al día durante 12 semanas.

El criterio de valoración principal fue el cambio porcentual en C-LDL desde el inicio hasta la semana 12. La seguridad y tolerabilidad se evaluaron mediante la incidencia de eventos adversos, signos vitales, electrocardiogramas y análisis de laboratorio.

Se incluyeron 428 pacientes, de los cuales 426 iniciaron el tratamiento. El 52,1% eran hombres, con una edad promedio de $62,4 \pm 7,6$ años.

A la semana 12, la reducción en C-LDL ajustada por placebo en los grupos de AZD0780 de 1, 3, 10 y 30 mg fue de -35,3% (IC 95%: -43,6% a -26,9%), -37,9% (IC 95%: -46,3% a -29,5%), -45,2% (IC 95%: -53,5% a -36,9%) y -50,7% (IC 95%: -59,0% a -42,4%), respectivamente.

La eficacia de AZD0780 no se vio afectada por la intensidad del tratamiento con estatinas (moderada vs alta). Además, la proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo de C-LDL según las guías ACC/AHA aumentó de manera proporcional a la dosis. La incidencia de eventos adversos fue similar entre el grupo tratado con AZD0780 (38,2%) y el grupo placebo (32,6%).

En resumen, AZD0780 demostró reducciones significativas y dependientes de la dosis en C-LDL con un perfil de seguridad y tolerabilidad favorable, lo que respalda su desarrollo como una nueva opción terapéutica oral de administración diaria para la hipercolesterolemia.

Los resultados fueron publicados simultáneamente en [JACC](#).

Referencia:

[An Oral PCSK9 Inhibitor for Treatment of Hypercholesterolemia: The PURSUIT Randomized Trial](#)

4. TERAPIA CON ANTICUERPOS CONTRA ANGIOPOYETINA-LIKE 3 EN PACIENTES CON HIPERLIPIDEMIA SUBÓPTIMAMENTE CONTROLADA: UN ESTUDIO DE FASE 2

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad a nivel mundial, afectando a millones de personas y generando una carga significativa para los sistemas de salud. El colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) elevado es un factor de riesgo clave para la ECVA, ya que contribuye al desarrollo y progresión de las placas ateroscleróticas. Aunque las estatinas constituyen el tratamiento estándar, muchos pacientes no logran alcanzar niveles óptimos de C-LDL, lo que ha impulsado el desarrollo de estrategias terapéuticas adicionales, como ezetimibe y los inhibidores de PCSK9.

La **angiotensin-like 3** (ANGPTL-3) es una proteína que regula el metabolismo lipídico al inhibir la actividad de la lipoproteína lipasa y la lipasa endotelial. Estudios genéticos han demostrado que su inhibición reduce significativamente los niveles de C-LDL y triglicéridos (TG), además de disminuir el riesgo de ECVA. Sobre esta base, se han desarrollado terapias dirigidas contra ANGPTL-3, como evinacumab y zolasiran.

SHR-1918 es un anticuerpo monoclonal totalmente humano que inhibe ANGPTL-3, favoreciendo la reducción de C-LDL y TG. Tras demostrar su eficacia en estudios preclínicos y de fase 1, se llevó a cabo un ensayo de fase 2 para evaluar su seguridad y eficacia en pacientes con hiperlipidemia subóptimamente controlada y riesgo moderado o alto de ECVA. Los resultados fueron presentados en el último día del [Congreso ACC 2025](#).

Se trata de un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de escalada de dosis. Se incluyeron 333 pacientes con hipercolesterolemia que, tras 4 a 8 semanas de tratamiento estándar con fármacos hipolipemiantes, no lograron un control óptimo del C-LDL. Los participantes fueron asignados a una de ocho cohortes de dosis en una proporción 4:1 (activo/placebo).

Los pacientes recibieron SHR-1918 por vía subcutánea en dosis de 150, 300 o 600 mg cada 4 semanas (Q4W) o 600 mg cada 8 semanas (Q8W), alternando con placebo durante un período de tratamiento de 16 semanas. En la fase de extensión, se administró SHR-1918 a 150, 300 o 600 mg Q4W durante 36 semanas, o 600 mg Q8W durante 40 semanas, seguido de un período de seguimiento para evaluar la seguridad.

Los criterios de valoración preespecificados incluyeron el cambio porcentual en los niveles de C-LDL y TG desde el valor basal. La seguridad se evaluó mediante pruebas de laboratorio y la incidencia y gravedad de eventos adversos.

SHR-1918 mostró una clara relación dosis-respuesta en la reducción de C-LDL, tanto con Q4W como con Q8W:

- 21,7%, 27,3% y 29,9% con 150, 300 y 600 mg Q4W frente a placebo, respectivamente.
- 22,5% con 600 mg Q8W frente a placebo.

Además, SHR-1918 redujo significativamente los niveles de TG, colesterol no-HDL, apolipoproteína B y apolipoproteína A1, mejorando el cumplimiento de los objetivos de reducción de C-LDL. En términos de seguridad, SHR-1918 fue generalmente bien tolerado.

En resumen, en pacientes con riesgo moderado o alto de ECVA, la inhibición de ANGPTL-3 con SHR-1918, en combinación con tratamiento hipolipemiante estándar, redujo adicionalmente el C-LDL entre un 21,7% y un 29,9%, dependiendo de la dosis y la frecuencia de administración.

Los resultados fueron publicados simultáneamente en [JACC](#).

Referencia:

[Angiopoietin-Like 3 Antibody Therapy in Patients With Suboptimally Controlled Hyperlipidemia: A Phase 2 Study](#)