

Plozasiran (Redemplo®): una nueva terapia basada en ARN interferente para el síndrome de quilomicronemia familiar

Regla María Medina Galia.

Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología, Universidad de Alicante.

Plozasiran (Redemplo®) es un ARN interferente pequeño (siRNA) aprobado por la FDA en 2025 para el tratamiento adyuvante a la dieta del síndrome de quilomicronemia familiar, una enfermedad genética ultrarrara caracterizada por hipertrigliceridemia grave y alto riesgo de pancreatitis aguda. El fármaco actúa inhibiendo la síntesis hepática de apolipoproteína C-III (apoC-III), favoreciendo la eliminación de partículas ricas en triglicéridos. En el ensayo fase III PALISADE, plozasiran logró reducciones cercanas al 80 % de los niveles de triglicéridos y mostró una menor incidencia de pancreatitis frente a placebo. Su administración subcutánea trimestral y su perfil de seguridad favorable lo convierten en una alternativa terapéutica innovadora para una enfermedad con opciones de tratamiento limitadas.

El síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) es una enfermedad metabólica hereditaria muy rara, por lo general de herencia autosómica recesiva, causada por mutaciones en genes relacionados con la vía de la lipoproteína lipasa (LPL), como *LPL*, *APOC2*, *APOA5*, *GPIHBP1* y *LMF1*. Estas alteraciones impiden el catabolismo normal de los quilomicrones, provocando una acumulación masiva de partículas ricas en triglicéridos y una hipertrigliceridemia grave, frecuentemente superior a 1.000 mg/dL. La prevalencia estimada es de 1–2 casos por millón de habitantes, aunque probablemente esté infradiagnosticada. Clínicamente, los pacientes presentan dolor abdominal recurrente, náuseas, vómitos, fatiga, xantomas eruptivos, lipemia retinalis y, especialmente, pancreatitis aguda recurrente, considerada la complicación más grave y principal causa de morbilidad asociada a la enfermedad (1,2).

Hasta hace pocos años, el tratamiento del SQF se basaba casi exclusivamente en medidas dietéticas muy restrictivas, con una ingesta de grasas inferior a 15–20 g/día, acompañadas de medidas preventivas frente a la pancreatitis. Sin embargo, la adherencia a estas recomendacio-

nes resulta compleja y muchos pacientes continúan presentando niveles extremadamente elevados de triglicéridos pese al cumplimiento de las medidas higiénico-dietéticas. La limitada eficacia de las opciones terapéuticas convencionales impulsó el desarrollo de nuevas estrategias dirigidas a dianas moleculares implicadas en el metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, entre ellas la apolipoproteína C-III (apoC-III), regulador clave del aclaramiento de triglicéridos plasmáticos (3,4).

Plozasiran (Redemplo®) es un ARN interferente pequeño (small interfering RNA, siRNA) desarrollado por Arrowhead Pharmaceuticals y aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en noviembre de 2025 para el tratamiento complementario a la dieta de adultos con síndrome de quilomicronemia familiar. Actualmente, la FDA constituye la principal agencia reguladora que ha autorizado su uso, mientras que otras agencias internacionales continúan evaluando la evidencia clínica disponible. Plozasiran actúa mediante el silenciamiento selectivo del ARN mensajero que codifica la apoC-III en los hepatocitos, reduciendo su síntesis hepática. Como consecuencia, aumenta el aclaramiento de par-

tículas ricas en triglicéridos por mecanismos parcialmente independientes de la lipoproteína lipasa, lo que permite disminuir de forma significativa los niveles plasmáticos de triglicéridos incluso en pacientes con actividad deficiente o ausente de esta enzima (3–5).

La aprobación de plozasiran se sustentó principalmente en el ensayo clínico fase III PALISADE, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evaluó su eficacia y seguridad en pacientes con SQF. Los resultados mostraron una reducción mediana de aproximadamente el 80% de los triglicéridos plasmáticos respecto al valor basal tras 10 meses de tratamiento, alcanzando diferencias estadísticamente significativas frente a placebo. Además, los análisis clínicos evidenciaron una menor incidencia de episodios de pancreatitis aguda en los pacientes tratados con plozasiran, sugiriendo un beneficio clínico relevante más allá del simple control bioquímico de los triglicéridos. La dosis aprobada consiste en una administración subcutánea de 25 mg cada tres meses, lo que constituye una ventaja importante en términos de adherencia terapéutica (5,6).

En relación con la seguridad, plozasiran presentó un perfil de tolerabilidad favorable, con una incidencia de acontecimientos adversos generalmente similar a la observada con placebo. Los efectos adversos más frecuentes fueron reacciones en el lugar de inyección, cefalea, náuseas e hiperglucemia leve, en su mayoría de intensidad leve o moderada. No obstante, la experiencia clínica a largo plazo sigue siendo limitada y todavía son necesarios estudios de seguimiento para confirmar su impacto sobre desenlaces clínicos duros, como la reducción sostenida de pancreatitis, hospitalizaciones y mortalidad asociada a la enfermedad (3,5).

En conclusión, Redempro® (plozasiran) representa uno de los avances terapéuticos más importantes en el tratamiento del síndrome de quilomicronemia familiar durante la última década. Su innovador mecanismo de acción basado en ARN interferente, la administración trimestral y la marcada reducción de los niveles de triglicéridos observada en el estudio PALISADE respaldan su incorporación a la práctica clínica. La aprobación por la FDA supone además un paso significativo en la consolidación de las terapias de silenciamiento génico para enfermedades

metabólicas raras, aunque será necesario disponer de datos adicionales de vida real y seguimiento a largo plazo para definir completamente su lugar en la terapéutica.

Bibliografía

1. Watts, G. F., Rosenson, R. S., Hegele, R. A., et al. Plozasiran for Managing Persistent Chylomicronemia and Pancreatitis Risk. *N Engl J Med* 392, 127–137 (2025).
2. Syeed, Y. Y. Plozasiran: First Approval. *Drugs* 86, 753–758 (2026).
3. U.S. Food and Drug Administration. Redempro (plozasiran) Prescribing Information. Silver Spring (MD): FDA; 2025.
4. FDA approves triglyceride-lowering siRNA drug. *Nat Biotechnol* 43, 1896 (2025).
5. Research, C. for D. E. and. FDA approves drug to reduce triglycerides in adults with familial chylomicronemia syndrome. FDA <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-drug-reduce-triglycerides-adults-familial-chylomicronemia-syndrome> (2025).
6. Watts, G.F., Hegele, R., Rosenson, R. et al. Plozasiran decreases the risk of acute pancreatitis and may improve quality of life in familial chylomicronemia syndrome. *J Clin Lipidol* 19, (Suppl):e76 (2025).
7. Medical Letter on Drugs and Therapeutics. Plozasiran (Redempro) for Familial Chylomicronemia Syndrome. 2026.
8. Arrowhead Pharmaceuticals Announces FDA Approval of REDEMPLO® (plozasiran) to Reduce Triglycerides in Adults with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS) | Arrowhead Pharmaceuticals Inc. <https://ir.arrowheadpharma.com/news-releases/news-release-details/arrowhead-pharmaceuticals-announces-fda-approval-redempro>