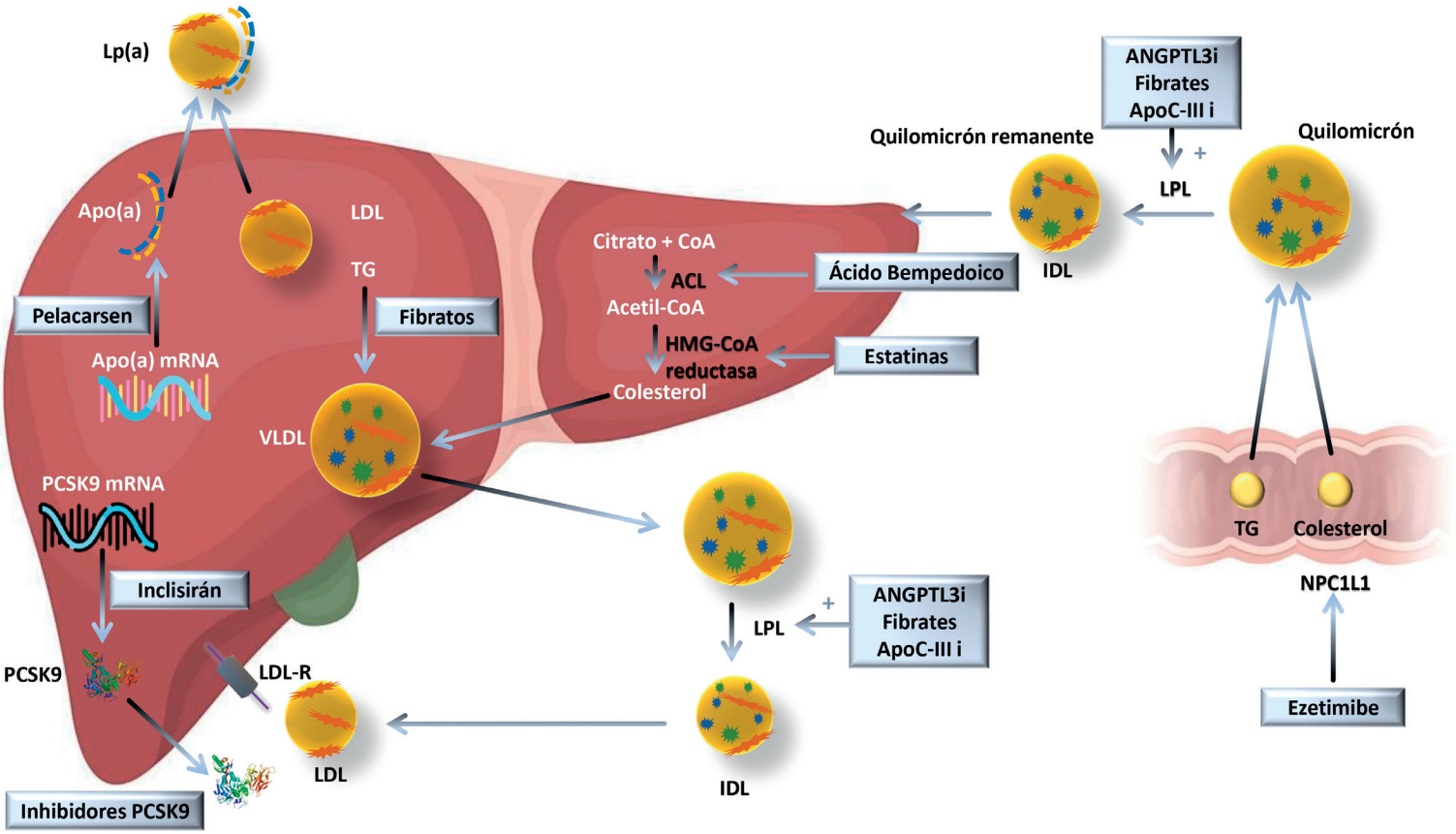
LATIDO

PUBLICACION OFICIAL DE LA SOCIEDAD VALENCIANA DE CARDIOLOGIA
EDITOR: ENRIQUE SANTAS OLMEDA Y MIRIAM SANDIN ROLLAN

ACTUALIZACIÓN SOBRE EL TRATAMIENTO DE LAS DISLIPEMIAS

VOLUMEN 20, NÚMERO 2, 2024.



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA
SOCIEDAD VALENCIANA DE CARDIOLOGÍA
GENERALITAT VALENCIANA
Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública
Reconocimiento de Interés Científico Sanitario de la Conselleria de Sanitat

Latido

Publicación Oficial de la Sociedad
Valenciana de Cardiología

Avenida de la Plata, 20 - 46013 Valencia

Editor:
ENRIQUE SANTAS OLMEDA

LATIDO

Se distribuye a los miembros de la S.V.C.
Secretaría Técnica: Marina Asesores y Consultores, SL
C/ Archiduque Carlos, 52, pta 3 - 46014 Valencia
Tel.: 690 674 694
E-mail: secretaria.tecnica@svcardio.org

Correspondencia con el editor:
Enrique Santas Olmeda. Miriam Sandín Rollán
C/ Archiduque Carlos, 52, pta 3 - 46014 Valencia
latido@svcardio.org

Copyright 1.989, Sociedad Valenciana Cardiología.
Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido Ref. SVR nº 495

ISBN: 978-84-09-47891-0

© Los Autores. Sociedad Valenciana de Cardiología. 2024

Reservado todos los derechos. No se permite la reproducción total o parcial de esta obra, ni su incorporación a un sistema informático, ni su transmisión en cualquier forma o por cualquier medio (electrónico, mecánico, fotocopia, grabación u otros) sin autorización previa y por escrito de los titulares del copyright. La infracción de dichos derechos puede constituir un delito contra la propiedad intelectual.

Sociedad Valenciana de Cardiología
Avinguda de la Plata, 34. 46013 València

Con la colaboración no condicionada de: Amgen, Amarin, Daiichi-Sankyo, Novartis.

ÍNDICE

MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LAS DISLIPEMIAS POR PANEL DE EXPERTOS DE LA SOCIEDAD VALENCIANA DE CARDIOLOGÍA

05 Comentario del editor

07 1. Compromiso con la excelencia en el tratamiento hipolipemiante de la Sociedad Valenciana de Cardiología.

Julio Núñez Villota.
Presidente 2022-2024 de la Sociedad Valenciana de Cardiología.
Cardiólogo en el Hospital Clínico Universitario de Valencia.

08 2. Evidencia histórica disponible de las estatinas en el tratamiento de la hipercolesterolemia en pacientes con enfermedad cardiovascular. Primer escalón de tratamiento incuestionable.

Vicente Arrarte Esteban.
Presidente de la Sociedad Valenciana de Cardiología.
Cardiólogo en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante

15 3. Evidencia disponible del Evolocumab en el tratamiento de los pacientes con enfermedad cardiovascular.

Alberto Cordero Fort.
Cardiológo en el Hospital IMED Elche (Alicante)

22 4. Evidencia disponible del Ácido Bempedoico en el tratamiento de los pacientes con enfermedad cardiovascular.

Juan Cosín Sales.
Jefe de Servicio de Cardiología del Hospital Arnau de Vilanova (Valencia).

29 5. Evidencia disponible del Icosapento de etilo en el tratamiento de los pacientes con enfermedad cardiovascular.

Alfonso Valle Múñoz.
Jefe de Servicio de Cardiología del Hospital de Denia (Alicante).

36 6. Evidencia disponible del Inclisirán en el tratamiento de los pacientes con enfermedad cardiovascular.

Lorenzo Fácila Rubio.
Cardiólogo en el Hospital General Universitario de Valencia.

42 7. Nuevas terapias emergentes en el manejo lipídico.

Enrique Santas Olmeda.
Cardiólogo en el Hospital Clínico Universitario de Valencia.

54 Algoritmo de posicionamiento de la Sociedad Valenciana de Cardiología.

Grupo de Expertos de la Sociedad Valenciana de Cardiología. Junta Directiva 2022-2024

Presentación

Enrique Santas Olmeda y Miriam Sandín Rollán
Editor de Latido y Editora Invitada



En esta edición especial de nuestra revista LATIDO se realiza un repaso detallado y actualizado de todos los tratamientos disponibles hasta la fecha en el mundo lipídico, una de las áreas en las que el crecimiento y el conocimiento científico ha sido más importante. El mundo lipídico es un área de estudio en constante evolución y en los últimos años hemos podido ser testigos de la gran avalancha de conocimiento, nuevas moléculas, nuevas terapias con distintos mecanismos de acción y vías de administración que han supuesto una revolución en este campo. Además, la investigación y la evidencia científica continúan revelando nuevas perspectivas y enfoques en este campo, lo que nos permite mejorar aún más la calidad de vida de nuestros pacientes y prevenir complicaciones graves, pero nos obliga a mantenernos actualizados con los avances médicos y científicos para ofrecer el mejor cuidado a nuestros pacientes. Por esta razón, hemos reunido a un grupo de expertos en este campo pertenecientes a nuestra sociedad científica para elaborar un documento que recoja todo su conocimiento y experiencia en cada uno de los capítulos de este monográfico.

Quiero agradecer personalmente a cada uno de los autores su compromiso, dedicación y esfuerzo para elaborar de forma conjunta y coordinada este número monográfico en nuestra revista. Todos ellos son cardiólogos de notable prestigio científico y gran experiencia y han contribuido con su trabajo desinteresado a elaborar esta edición especial. Su trabajo y experiencia han sido fundamentales para la creación de un número con un contenido de alta calidad y relevancia clínica. Cada capítulo de este texto ha sido escrito con meticulosidad y rigor científico, ofreciendo una perspectiva actualizada y detallada sobre cada una de las moléculas hipolipemiantes disponibles, de forma que se proporciona una visión integral del tratamiento lipídico en su conjunto.

Quiero expresar mi agradecimiento al presidente de la Sociedad Valenciana de Cardiología, el Dr. Julio Núñez por su emotiva presentación del monográfico y sus acertadas palabras a la hora de expresar la motivación y la necesidad que percibimos para animarnos a escribir este número, así como enfatizar el compromiso que todos los que formamos parte de esta sociedad sentimos con la investigación, con nuestra formación y con nuestra práctica clínica habitual.

También quiero agradecer al actual presidente electo de la Sociedad Valenciana de Cardiología, el Dr. Vicente Arrarte Esteban, autor del capítulo "Evidencia histórica disponible de las estatinas en el tratamiento de la hipercolesterolemia en pacientes con enfermedad cardiovascular. Primer escalón de tratamiento incuestionable" por realizar un recorrido tan completo por la historia de las estatinas y recoger la evidencia del valor terapéutico del ezetimibe; su experiencia como investigador principal en numerosos estudios y su perspectiva clínica han sido cruciales para la creación de mencionado capítulo.

Asimismo, extiendo mi agradecimiento al resto de autores porque cada uno en su capítulo refleja su extensa trayectoria investigadora, su gran experiencia y su conocimiento en este campo: el Dr. Alberto Cordero For realiza una actualización exhaustiva y detallada sobre los anticuerpos monoclonales de la proteína PCS9, en concreto Evolucumab; los doctores Juan Cosin Salles, Alfonso Valle Muñoz y Lorenzo Fácila Rubio en los capítulos sobre las tres moléculas comercializadas más novedosas (ácido bempedoico, icosapento de etilo e inclisiran) realizan una extensa revisión que abarca desde el inicio de la investigación de las tres moléculas pasando por los avances logrados hasta el momento hasta las perspectivas futuras con cada una de ellas.

Y especialmente quiero dar las gracias al Dr. Enrique Santas Olmeda, autor del capítulo "Nuevas terapias emergentes en el manejo lipídico" por realizar una revisión tan detallada de los tratamientos más novedosos y nos adelanta moléculas, mecanismos de acción y formas de actuación futuras, situándonos de esa manera mucho más cerca de la investigación y haciéndola más real. Pero sobre todo quiero agradecerle su inestimable ayuda a la hora de elaborar este número en las labores de revisión, edición y maquetación. Muchísimas gracias.

Por último, para cerrar el número monográfico se publica un algoritmo práctico para el manejo del tratamiento lipídico, una herramienta esencial para la toma de decisiones clínicas personalizadas en nuestro día a día.

Agradecer también a todos los patrocinadores que de forma no condicionada han apoyado la publicación de este número.

Espero que la lectura de este monográfico de Latido sea de interés para todos los socios de nuestra Sociedad.

Enrique Santas Olmeda y Miriam Sandín Rollán
Editor de Latido / Editora Invitada

1. Compromiso con la excelencia en el tratamiento hipolipemiante de la Sociedad Valenciana de Cardiología



Julio Núñez Villota
Presidente 2022-2024 de la Sociedad Valenciana de Cardiología
Cardiólogo jefe de sección en el Hospital Clínico Universitario de Valencia, INCLIVA
Profesor Titular Departamento de Medicina, Universidad de Valencia

INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DE LA ACTUALIZACIÓN DEL MANEJO LIPÍDICO

En los últimos años hemos sido testigos de un crecimiento científico sin precedentes en la medicina, marcado por innovaciones revolucionarias y avances tecnológicos que han transformado radicalmente tanto el diagnóstico como el tratamiento de innumerables enfermedades. Dentro de la medicina cardiovascular una de las áreas donde el crecimiento ha sido exponencial ha sido la lipidología. Sobre este tópico, hemos avanzado en el conocimiento de la contribución de los lípidos en la patogenia de la placa de ateroma, hemos redefinido constantemente los objetivos terapéuticos, hemos descubierto nuevas dianas terapéuticas, y han aparecido novedosas herramientas de tratamiento.

En la vanguardia de la medicina cardiovascular, la Sociedad Valenciana de Cardiología reconoce la imperiosa necesidad de actualizar nuestro conocimiento sobre el manejo lipídico en pacientes con enfermedades cardiovasculares. Esta necesidad no solo surge de los motivos antes enumerados, sino también del compromiso continuo con la excelencia en la atención al paciente.

La revista Latido, como voz científica de la Sociedad, propone liderar esta iniciativa con un número monográfico dedicado íntegramente a la lipidología. Este enfoque es testimonio de un panorama médico en constante evolución, donde los avances en el tratamiento lipídico están redefiniendo las estrategias clínicas y mejorando los resultados de los pacientes.

Los objetivos de este número especial son múltiples. Primero, se busca actualizar a la comunidad médica sobre la evidencia científica más reciente en el campo de la lipidología. En este sentido iniciaremos con una revisión de la evidencia histórica y actual sobre las estatinas, el primer peldaño indiscutible en el tratamiento del hipercolesterolemia en pacientes con enfermedad cardiovascular. Este monográfico también abordará el rol del ezetimibe, y examinará la evidencia detrás de fármacos novedosos, como evolocumab, alirocumab, ácido bempedoico, icosapento de etilo e inclisirán, agentes que han revolucionado el abordaje terapéutico de la dislipemia. Además, se dará un vistazo a las terapias emergentes que se esperan para los próximos años. Por último, y no menos importante, se propone desarrollar un algoritmo práctico para el manejo del tratamiento lipídico, una herramienta esencial para la toma de decisiones clínicas personalizadas.

Este esfuerzo editorial no es solo una recopilación de conocimientos, también es una declaración de nuestro compromiso con la excelencia en el cuidado de los pacientes con enfermedades cardiovasculares.

2. Evidencia histórica disponible de las estatinas como primer escalón incuestionable en el tratamiento de la hipercolesterolemia en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica

Papel del ezetimibe como primera "no estatina" con reducción de eventos cardiovasculares por reducción de ldl

Vicente Arrarte Esteban.
Presidente electo de la Sociedad Valenciana de Cardiología.
Cardiólogo en el Hospital General Universitario Dr. Balmis, ISABIAL. Alicante

La enfermedad vascular aterosclerótica es una epidemia durante las últimas décadas. Además, se desarrolla desde edades tempranas. De hecho, en el estudio PESA que reclutó 4184 participantes asintomáticos de 40 a 54 años para evaluar la extensión sistémica de la aterosclerosis en los territorios carotídeo, aórtico abdominal e iliofemoral mediante ecografía y calcificación de arterias coronarias por tomografía computarizada, se observó que casi la mitad de los participantes presentaban enfermedad intermedia o generalizada en varios territorios. Los pacientes con riesgo alto tenían enfermedad subclínica; sin embargo, la aterosclerosis extensa también estuvo presente en un número sustancial de individuos de bajo riesgo[1].

La historia del colesterol y su posible relación con la enfermedad vascular se remonta a hace 100 años. Desde 1910 hasta 1950 solo podíamos relacionar la presencia de colesterol en las placas ateros-cleróticas humanas, que la dieta rica en colesterol podía causar aterosclerosis en animales y ya se relacionó durante ese periodo de tiempo con los ataques cardiacos en humanos. En los últimos años de la primera mitad del siglo XX se demostró la vía de síntesis del colesterol y su posible inhibición. En la segunda mitad del siglo XX, inicialmente se identificaron las lipoproteínas de baja densidad (LDL), su receptor y se sintetizaron las primeras estatinas que eran capaces de inhibir la síntesis del colesterol a través de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa. En 1987 se aprobó la primera estatina para uso humano (Mevacor®), pero no fue hasta 1994 que una estatina demostró que era capaz de reducir eventos de morbimortalidad cardiovascular[2].

Otro de los datos relevantes en los comienzos de la segunda mitad del siglo XX fue el proyecto Framingham que surgió en EE. UU. por la reciente aparición, por aquel entonces, de una epidemia de morbimortalidad cardiovascular que pasaba a ser la primera causa por delante de las enfermedades infecciosas, reinado que aún no ha abandonado, aunque se está reduciendo su morbimortalidad lentamente. En 1957 se observó gracias a este proyecto la relación entre la hipercolesterolemia y el riesgo de enfermedad coronaria y en 1961 ya se utilizó el concepto de factor de riesgo cardiovascular entre los que formaba parte la dislipemia. Sin embargo, estudios más recientes profundizan más en el peso de los factores de riesgo en las implicaciones en el riesgo poblacional de desarrollar

enfermedad vascular. Así, Yusuf et al. con el estudio INTERHEART realizado en 52 países con más de 15000 pacientes trataron de valorar el peso de cada factor de riesgo en el desarrollo de enfermedad coronaria. Principalmente se observó que existieron diferencias con el grupo control con los lípidos anormales, el tabaquismo, la hipertensión, la diabetes, la obesidad abdominal, los factores psicosociales, el consumo de frutas, verduras y alcohol, y la actividad física regular representando la mayor parte del riesgo de infarto de miocardio en todo el mundo en ambos sexos y en todas las edades y regiones. De todos estos factores de riesgo el mayor tamaño efecto se apreció en la relación Apo B/Apo A1 y en el tabaquismo[3].

La Apo A1 es el principal constituyente proteico de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la Apo B es el componente proteico principal de las partículas aterogénicas de muy baja densidad (VLDL), de densidad intermedia (IDL) y de baja densidad (LDL). Clásicamente se ha utilizado la valoración del LDL para la estimación del riesgo y del efecto terapéutico de las medicaciones en dislipemia como las estatinas, sin embargo, la determinación de Apo B (y, en especial su relación Apo B/Apo A1) permiten estimar el número total de partículas aterogénicas siendo mejor para estimar el riesgo que la determinación de solo el LDL. La evidencia del efecto de las estatinas en la historia de la dislipemia podemos iniciarla en 1994 (hace más de 30 años) con el estudio 4S en el que 4444 pacientes con angina de pecho o infarto de miocardio previo y colesterol sérico de 5,5-8,0 mmol/L (de 100 a 144 mg/dl) fueron aleatorizados a tratamiento doble ciego con simvastatina o placebo. Durante la mediana de seguimiento de 5,4 años, la simvastatina redujo el LDL un 35% de media y consiguió objetivos de reducción de morbimortalidad (reducción de riesgo relativo de muerte 0,70 de forma significativa, mayor probabilidad de supervivencia a los 6 años y reducción de riesgo relativo de evento coronario 0,58 de forma significativa, sin diferencias entre hombres y mujeres)[4].

La evidencia del 4S se amplió con otros estudios a eventos vasculares agudos (enfermedad coronaria u otra enfermedad arterial oclusiva) y diabetes. Es el caso del ensayo HPS que se llevó a cabo en Reino Unido en 20.536 pacientes de 40 a 80 años asignados aleatoriamente para recibir 40 mg de simvastatina o placebo. De nuevo el objetivo principal era de mortalidad y eventos vasculares mortales o no mortales. La mortalidad por todas las causas se redujo significativamente en un 18%, una reducción marginalmente significativa de otras muertes vasculares y una reducción no significativa de las muertes no vasculares. Asimismo, se redujo de forma significativa la tasa de primer evento para el infarto de miocardio no fatal o la muerte coronaria, para el accidente cerebrovascular no mortal o mortal y para la revascularización coronaria o no coronaria. La reducción proporcional en la tasa de eventos fue similar (y significativa) en cada subcategoría de participantes estudiados, incluyendo: aquellos sin enfermedad coronaria diagnosticada con enfermedad cerebrovascular, tenían enfermedad arterial periférica, o tenían diabetes; por lo tanto, entre los muchos tipos de individuos de alto riesgo estudiados, 5 años con la toma de simvastatina evitarían que alrededor de 70-100 personas por cada 1000 sufran al menos uno de estos eventos vasculares importantes (y un tratamiento más prolongado se asume que debería producir un beneficio adicional)[5].

Desde el ensayo 4S, una tras otra, cada estatina fue demostrando la evidencia en reducción de eventos cardiovasculares. La pravastatina se probó en un ensayo con una duración de cinco años, comparando 40 mg de pravastatina con placebo en 4159 pacientes (3583 hombres y 576 mujeres) con infarto de miocardio y que tenían niveles plasmáticos de colesterol LDL (c-LDL) de 115 a 174 mg. El objetivo principal fue un evento coronario fatal o un infarto de miocardio no fatal. Consiguió una diferencia absoluta de 3 puntos porcentuales y una reducción

del 24% en el riesgo de forma significativa, una menor necesidad de cirugía de bypass coronario y de angioplastia coronaria. La reducción de los eventos coronarios también fue mayor en los pacientes con niveles más altos de c-LDL antes del tratamiento. Además, en el subgrupo de mujeres las tasas de eventos aún se redujeron más[6].

Poco después, en el ensayo LIPID, enfocado en su objetivo primario a la reducción de mortalidad, se compararon los efectos de pravastatina (40 mg diarios) con los de un placebo durante un período medio de seguimiento de 6,1 años en 9014 pacientes de 31 a 75 años. Los pacientes tenían antecedentes de infarto de miocardio u hospitalización por angina inestable y niveles plasmáticos iniciales de colesterol total de 155 a 271 mg/dl. La muerte por enfermedad coronaria y por todas las causas obtuvo una reducción relativa en el riesgo del 24% y 22%, respectivamente, de forma significativa con pravastatina. La incidencia de todos los resultados cardiovasculares fue consistentemente menor entre los pacientes asignados a recibir pravastatina (infarto de miocardio, muerte por enfermedad coronaria o infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular y revascularización coronaria sin efectos adversos clínicamente significativos del tratamiento con pravastatina)[7].

Estas evidencias llevaron a recomendar por parte del Tercer Informe del Panel de Expertos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol en EEUU y por parte de las guías europeas de prevención de enfermedades cardiovasculares y prevención en la práctica clínica unos niveles por debajo de 100 mg/dl de LDL en pacientes con eventos cardiovasculares en 2001 y 2003 respectivamente. Por tanto, hasta 2004 los objetivos no eran más ambiciosos que alcanzar niveles por debajo de este valor.

En 2004 se publicó el ensayo PROVE IT-TIMI 22 con 4162 pacientes que habían sido hospitalizados por un síndrome coronario agudo en los 10 días anteriores y se compararon 40 mg de pravastatina al día (tratamiento estándar) con 80 mg de atorvastatina al día (tratamiento intensivo). El criterio principal de valoración fue una combinación de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio, angina inestable documentada que requiriera rehospitalización, revascularización (realizada al menos 30 días después de la aleatorización) y accidente cerebrovascular. El estudio fue diseñado para establecer la no inferioridad de la pravastatina en comparación con la atorvastatina con respecto al tiempo hasta un evento final. El seguimiento duró una media de 24 meses. El LDL alcanzado durante el tratamiento fue de 95 mg/dl en el grupo de pravastatina en dosis estándar y de 62 mg/dl en el grupo de dosis altas de atorvastatina de forma significativa. Se redujo en un 16% el riesgo a favor de la atorvastatina. El estudio no cumplió con el criterio preespecificado para la equivalencia, pero sí identificó la superioridad del régimen más intensivo[8].

Muchos estudios en esa época se centraron en ser más ambiciosos con los objetivos de c-LDL y comprobar si eso resultaba en dar beneficios cardiovasculares. En el ensayo TNT con 10001 pacientes con cardiopatía isquémica y c-LDL de menos de 130 mg/dl se comparó el efecto de dosis bajas de atorvastatina (10 mg) con dosis altas (80 mg) y fueron seguidos durante 5 años en busca de eventos cardiovasculares mayores. EL c-LDL se redujo hasta 77 mg/dl con dosis altas en lugar de 100 mg/dl con dosis bajas y se consiguió una reducción absoluta en la tasa de eventos cardiovasculares mayores (MACE) del 2,2% y una reducción relativa del riesgo del 22% de forma significativa, sin diferencias en mortalidad[9].

No solo existe evidencia a nivel coronario, también existe a otros niveles cardiovasculares como en la reducción de ictus. El ensayo SPARCL incluyó 4731 pacientes que habían tenido un accidente cerebrovascular o isquémico transitorio dentro de uno a seis meses antes del ingreso al estudio, con niveles de c-LDL de 100 a 190 mg/dl sin enfermedad coronaria conocida, y se aleatorizaron a 80 mg

de atorvastatina al día o placebo en doble ciego. El objetivo principal de valoración fue un primer accidente cerebrovascular no mortal o mortal. Alcanzando niveles de 73 mg/dl en los tratados con atorvastatina durante casi 5 años se redujo el riesgo absoluto de accidentes cerebrovasculares en un 2,2%, siendo la reducción de eventos cardiovasculares mayores del 3,5%, ambos de forma significativa. La tasa de mortalidad global fue similar, al igual que las tasas de eventos adversos graves. Sí se apreció un pequeño aumento en la incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico[10].

Una vez comprobado el efecto beneficioso de las estatinas en reducción de eventos cardiovasculares, especialmente en pacientes con c-LDL más elevado y con mayor riesgo cardiovascular o eventos previos, así como el beneficio demostrado con dosis más altas y de mayor intensidad, quedaba demostrar si con niveles más bajos de c-LDL se conseguía aumentar los beneficios, o si se apreciaba una curva en J como en otras patologías. Boekholdt et al. publicaron en 2014 un metaanálisis con el fin de evaluar entre otros la asociación entre niveles muy bajos de c-LDL alcanzados con el tratamiento con estatinas y el riesgo de enfermedad cardiovascular. Entre los 38153 pacientes de los 8 ensayos analizados, en comparación con los pacientes que alcanzaron un c-LDL >175 mg/dl, los que alcanzaron un c-LDL de 75 a <100 mg/dl, de 50 a <75 mg/dl y <50 mg/dl tuvieron cocientes de riesgos ajustados para eventos cardiovasculares mayores de 0,56; 0,51 y 0,44, respectivamente; es decir, que a valores más bajos no solo no aumentaba el riesgo, sino que disminuía la aparición de eventos cardiovasculares graves[11].

En 2013 surgió el mayor desconcierto en el enfoque del tratamiento de la dislipemia desde sus comienzos. El motivo fue la diferente interpretación de objetivos por los comités de expertos para conseguir disminuir eventos cardiovasculares en el campo de las dislipemias. Así, las guías de la ACC/AHA de 2013 se posicionaron en un enfoque estatinocéntrico, en el que el papel fundamental de la prevención secundaria se fundamentaba en el uso de estatinas a dosis altas y de alta intensidad (atorvastatina 40-80 mg/ rosuvastatina 20 mg) basándose en toda la evidencia comentada sin ser tan relevante el objetivo c-LDL a conseguir. Bien es cierto, que aunque no dejaba de lado la utilización de otras terapias para reducir el c-LDL, era fundamental el uso de estatinas al ser el único fármaco que hasta ese momento había demostrado la eficacia en términos MACE. Sin embargo, las guías europeas habían recomendado en sus guías de 2012 de prevención cardiovascular en la práctica clínica una visión de LDL centrismo y, por tanto, su enfoque era hacia la consecución de objetivos de c-LDL por debajo de 100 mg/dl y, siempre que fuera posible, por debajo de 70 mg/dl.

Las dudas sobre el efecto de las estatinas y el beneficio cardiovascular con c-LDL se aclararon con la aparición del estudio IMPROVE-IT, estudio que demostró las dificultades para conseguir reducciones marcadas de eventos coronarios cuando la población previene niveles de c-LDL por debajo de 70 mg/dl, a diferencia de lo que observábamos en tiempos de estudios con c-LDL por encima de 100 mg/dl como en el estudio 4S, además de una elección discutible de utilizar simvastatina que por aquel entonces coincidió con la alerta de la FDA sobre el uso de dosis altas de 80 mg por su mayor grado de efectos secundarios, a lo que se sumaron los problemas de un reclutamiento a tan largo plazo teniendo que alargarse temporalmente para conseguir el número de eventos suficiente para poder dar respuesta a sus objetivos. Finalmente con mediana del nivel promedio ponderado de colesterol c-LDL durante el estudio de 53,7 mg/dl en el grupo de simvastatina-ezetimiba, en comparación con 69,5 mg/dl en el grupo de simvastatina en monoterapia, de forma significativa, se redujo la tasa de eventos de

Kaplan-Meier para el criterio principal MACE combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, angina inestable que requiriera rehospitalización, revascularización coronaria (≥30 días después de la aleatorización) o accidente cerebrovascular no mortal. La mediana de seguimiento fue de 6 años consiguiendo una reducción del riesgo absoluto significativa, 2 puntos porcentuales, sin diferencias en efectos secundarios de forma significativa, consiguiendo, por tanto, una reducción gradual de los niveles de colesterol c-LDL y mejores resultados cardiovasculares. Además, la reducción del colesterol LDL a niveles inferiores a los objetivos anteriores hasta ese momento de 70 mg/dl proporcionó un beneficio adicional[12].

A toda esta evidencia sobre el efecto de las estatinas se sumaba el papel de ezetimiba, como otro hipolipemiante que abría la puerta a la utilización de otras dianas terapéuticas para reducir el c-LDL y, de esta manera, reducir el riesgo de los eventos y la mortalidad cardiovasculares. Quedaba demostrar a qué niveles llevar el c-LDL para conseguir el máximo beneficio reductor del c-LDL, continuando con la reducción de eventos cardiovasculares y, al mismo tiempo, de una forma eficiente. Por ello el estudio de Navarese et al, publicado en 2018, pretendió conocer la reducción del riesgo de mortalidad en relación con el c-LDL basal de los pacientes a través de la realización de un metaanálisis en el que se incluyeron estudios con estatinas, pero también con el resto de las terapias con demostrado efecto reductor de morbimortalidad cardiovascular por su efecto en la reducción del c-LDL (ezetimiba e iPCSK9). En los 34 ensayos analizados, 136299 pacientes obtuvieron una reducción más intensiva del LDL y 133989 menos intensa. Las mortalidades por todas las causas y por causas cardiovasculares fueron menores para el tratamiento más intensivo versus el menos intensivo de forma significativa, pero varió según el nivel inicial de c-LDL. La metarregresión mostró que una reducción más intensa del c-LDL se asoció con mayores reducciones en la mortalidad por todas las causas con niveles basales de c-LDL más altos, pero solo cuando los niveles basales de c-LDL fueron de 100 mg/dl o más. Los ensayos con concentraciones iniciales de c-LDL de 160 mg/dl o más tuvieron la mayor reducción de la mortalidad por todas las causas. La reducción más intensa del c-LDL también se asoció con reducciones progresivamente mayores del riesgo con un nivel basal más alto de c-LDL para el infarto de miocardio, la revascularización y el MACE. Por tanto, reducciones de c-LDL con nivel basal por debajo de 100 mg/dl no se puede determinar que se asocien con reducción de mortalidad, aunque sí haya evidencia de una reducción de eventos cardiovasculares[13].

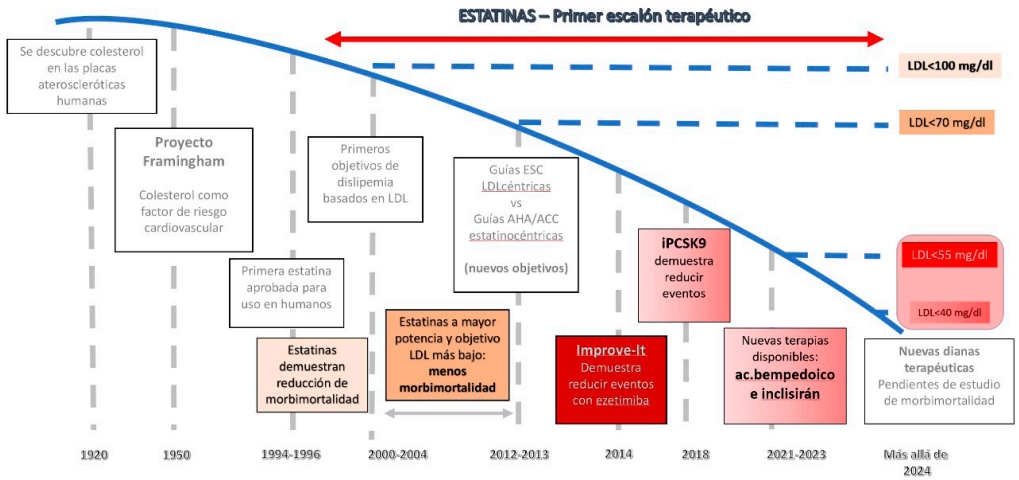
En este punto y centrado en estatinas como primer escalón incuestionable en el tratamiento reductor de c-LDL en pacientes con eventos cardiovasculares, las principales guías siguen recomendando hoy en día una terapia de estatinas de alta potencia y alta intensidad con un efecto reductor mayor del 50% del valor basal (atorvastatina 40/80 mg o rosuvastatina 20 mg, como ya se recomendaba hace 10 años), así como reducir aún más los niveles de c-LDL hasta al menos un valor por debajo de 55 mg/dl (principalmente por la evidencia del IMPROVE-IT con ezetimiba y la posterior conseguida en los ensayos con las terapias de iPCSK9 y ácido bempedoico) o incluso por debajo de 40 mg/dl en aquellos pacientes con repetición de episodios cardiovasculares y un riesgo aún más extremo de nuevos eventos[14].

En el último siglo se han identificado muchos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, que han aportado información necesaria sobre la patogénesis de esta enfermedad generalizada y frecuentemente mortal, cada factor de riesgo recientemente identificado ha introducido una complejidad creciente, provocando múltiples vías patogénicas independientes y convergentes con contribuciones aditivas y sinérgicas hacia la progresión de la aterosclerosis. Las lipoproteínas circulantes son un factor de riesgo causal central para la enfermedad coronaria. Los diferentes tratamientos para la dislipemia, empezando por las estatinas, han reducido el riesgo asociado a la Apo B, aunque la

mayoría de los pacientes, incluidos de alto riesgo, no logran un nivel acorde con la reducción óptima del riesgo. Incluso en los que sí se consigue persiste un riesgo residual significativo de enfermedad coronaria. Esta carga de riesgo residual está relacionada en gran medida por factores de riesgo de enfermedad coronaria alternativos, que incluyen c-HDL, hipertrigliceridemia, lipoproteínas remanentes, Lp(a), resistencia a la insulina, diabetes mellitus, inflamación sistémica y disfunción endotelial vascular. Se han logrado grandes avances con el desarrollo de numerosos agentes farmacológicos para abordar estos factores de riesgo, con algunos fracasos y éxitos notables. Se requiere más investigación para caracterizar mejor las fuentes de riesgo residual e implementar terapias preventivas efectivas[15].

Las recientes terapias centradas en las nuevas dianas terapéuticas abren la puerta a mejorar la eficacia y efectividad del tratamiento hipolipemiante en la reducción aún mayor del c.LDL (debe considerarse colesterol no-HDL al ser mejor, como objetivo alternativo o incluso primario pues abarca todas las lipoproteínas plasmáticas como c-LDL, lipoproteínas y remanentes ricos en triglicéridos y Lp(a) con efecto aterogénico). Debemos seguir centrados en la reducción de niveles objetivo para conseguir reducir aún más los eventos cardiovasculares que siguen siendo muy frecuentes al no controlar adecuadamente el riesgo residual o en mayor medida probablemente por una indicación insuficiente de la terapia para conseguir cifras objetivo y una adherencia e inercia terapéutica mejorables ante los malos resultados de la evidencia en vida real actual. En el estudio español REALITY se analizó una base de datos nacional con 1.8 millones de habitantes para valorar adherencias a las terapias para reducir LDL y tras un seguimiento de dos años se observó que el 25% tienen un nuevo evento y la mortalidad cardiovasculares asciende al 9%. El c-LDL con un objetivo de 2018 de <70 mg/dl solo se cumplían en el 14% de los casi dos millones de pacientes observados. Por tanto, aún tenemos mucho que mejorar en objetivos de control tras casi 30 años de evidencias sobre la reducción de c-LDL con estatinas (Figura).

FIGURA 1



BIBLIOGRAFÍA:

1. Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. Circulation. 2015;131:2104-13.
2. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. Cell. 2015;161:161-172.
3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004;364:937-52.
4. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet. 1994;344:1383-9.
5. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2002;360:7-22.
6. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. N Engl J Med. 1996;335:1001-9.
7. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med. 1998;339:1349-57.
8. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2004;350:1495-504.
9. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med. 2005;352:1425-35.
10. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2006;355:549-59.
11. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. J Am Coll Cardiol. 2014;64:485-94.
12. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2015;372:2387-97.
13. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, et al. Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2018;319:1566-1579.
14. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42:3227-3337.
15. Shaya GE, Leucker TM, Jones SR, et al. Coronary heart disease risk: Low-density lipoprotein and beyond. Trends Cardiovasc Med. 2022;32:181-194.

3. Evidencia disponible del evolocumab en el tratamiento de los pacientes con enfermedad cardiovascular

Alberto Cordero Fort.
Departamento de Cardiología. Hospital IMED Elche. Alicante.
Grupo de Investigación Cardiovascular (GRINCAVA). Universidad Miguel Hernández, Elche.
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV)Madrid.

INTRODUCCION

Evolocumab es un anticuerpo monoclonal frente a la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), una proteasa implicada en la degradación del receptor hepático de las lipoproteínas de baja densidad. Evolocumab reduce los valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en torno al 50-60% y además la incidencia de complicaciones cardiovasculares en un 15%. Evolocumab ha demostrado también reducir la progresión del volumen de las placas coronarias y los valores de apoB y cLDL en la fase aguda del síndrome coronario agudo. El estudio FOURIER-OLE es el estudio con seguimiento más largo realizado con un inhibidor de PCSK9, siendo en muchos casos >7 años, y demostró tanto su seguridad como la eficacia en la reducción de complicaciones cardiovasculares e, incluso, la mortalidad por causas cardiovasculares.

ENSAYOS PRECLÍNICOS

Diferentes estudios poblaciones describieron que las mutaciones sin sentido en la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) se asociaban a valores más bajos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y, además, a menor incidencia de cardiopatía isquémica[1,2]. Esto condujo al desarrollo de estrategias farmacológicas que emulasen estas disfunciones y la primera fue el desarrollo de anticuerpos monoclonales frente a la PCSK9, siendo evolocumab el primero en ensayarse en estudios fase 2. En la tabla 1 se presentan las características principales de los estudios más relevantes llevados a cabo con evolocumab.

En primer lugar, el estudio MENDEL mostró que el tratamiento con evolocumab, a diferentes dosis, reducía los valores de cLDL en un 60%[3]. Casi simultáneamente, el estudio LAPLACE-2 demostró que el tratamiento combinado de estatina y evolocumab era claramente superior que la combinación de estatina y ezetimibe en la reducción del cLDL[4]. El estudio OSLER-1 demostró que la dosis de 140 mg de evolocumab cada 14 días conseguía reducciones de los valores de cLDL del 55-60%[5]. Además, la reducción se mantenía en el tiempo y la incidencia de efectos secundarios fue igual a placebo, salvo por la incidencia de molestias cutáneas y musculares en la zona de punción de los pacientes que recibieron evolocumab que fue ligeramente superior.

La hipercolesterolemia familiar es una entidad bastante prevalente, cursa con valores elevados de cLDL y confiere mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. El estudio RUTHERFORD analizó el efecto de evolocumab en 331 con hipercolesterolemia familiar heterocigota, genéticamente demostrada, y demostró la eficacia de este tratamiento con reducciones de cLDL del 59%[6].

TABLA: CARACTERÍSTICAS FUNDAMENTALES DE LOS PRINCIPALES ESTUDIOS REALIZADOS CON EVOLOCUMAB.

Estudio	Año	Criterios de inclusión	Objetivo primario	Seguimiento	Tratamientos	Pacientes
MENDEL	2012	cLDL >100 mg/dl	Reducción de cLDL	12 semanas	Evolocumab 145 vs Evolocumab 420 vs TH óptimo	406
LAPLACE	2012	cLDL >150 mg/dl (sin TH) ó cLDL >100 mg/dl (con TH) ó cLDL >80mg/dl (con TH intensiv0)	Reducción de cLDL	12 semanas		2067
RUTHERFORD	2015	Hipercolesterolemia familiar heterocigota y cLDL >70 con TH óptimo	Reducción de cLDL	10 semanas	Evolocumab 140 vs Evolocumab 420 vs TH óptimo	331
OSLER trial	2015	Pacientes de los estudios MENDEL, OSLER y LAPLACE	Reducción de cLDL	11,1 meses	Evolocumab vs. placebo	4.465
GLAGOV	2017	Enfermedad coronaria establecida	Reducción percentual del volumen de placa coronaria	78 semanas	Evolocumab 420 vs TH óptimo	968
FOURIER	2017	Edad 40-85 y: 1) ECV; 2) LDLc >70 mgdL 0 Cholesterol noHDLc >100 mg/dL; ó 3) TH óptimo	Muerte CV, ACV, hospitalización por angina inestable o revascularización	26 meses	Evolocumab 140 mg vs. TH óptimo	27.564
EVOPACS	2019	Pacientes ingresados por un SCA	Factibilidad, seguridad y eficacia de reducir el cLDL en la fase hospitalaria	8 semanas	Evolocumab 420 mg vs. TH óptimo	308
EVACS	2020	Pacientes ingresados por un SCA	Reducción de cLDL, ApoB y diferentes lipoproteínas.	30 días	Evolocumab 420 mg (1 dosis) vs. TH óptimo	272
FOURIER-OLE	2023	Haber finalizado el estudio FOURIER	Muerte CV, ACV, hospitalización por angina inestable o revascularización	5 años	Evolocumab 140mg durante o tras el estudio FOURIER	6.635

Posteriormente, el análisis conjunto de todos los pacientes incluidos en los estudios fase I y II puso de relieve que el tratamiento con evolocumab en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida conseguía reducciones de cLDL del 58%, mantenidas en el tiempo. Además, aunque los estudios no estuvieran diseñados para ello, se observaba una reducción significativa en la reducción de complicaciones cardiovasculares mayores (hazard ratio 0,47; IC 95% 0,28-0,78; P = 0,003)[7] .

Hasta contar con la evidencia de la potencia de evolocumab, todos los estudios que habían analizado el efecto de la reducción de cLDL sobre el volumen de placa habían empleado estatinas, u otros hipolipemiantes, que había conseguido valores de cLDL muy superiores a los alcanzables con este nuevo hipolipemiante. La evidencia sostenía que la reducción de los niveles de cLDL se asociaba regresión del volumen de placa de lesiones coronarias[8]. El estudio GLAGOV analizó el efecto del tratamiento con evolocumab sobre lesiones coronarias no significativas ni estables[9]. El análisis prospectivo, realizado mediante IVUS, reflejó que el tratamiento con evolocumab generaba reducciones mayores del volumen de placa frente al tratamiento standard basado en las dosis más altas de estatina toleradas.

Otro aspecto realmente interesante es la posibilidad de reducir los valores de cLDL de forma intensa y rápida en pacientes ingresados por un síndrome coronario agudo. Esto fue analizado en el estudio EVOPACS que se diseñó específicamente con el objetivo de mostrar la efectividad, seguridad y eficacia del tratamiento con evolocumab frente a placebo, administrado durante la hospitalización por un síndrome coronario agudo[10]. Incluyó a 308 y demostró que el 95% de los pacientes tratados

con evolocumab, frente al 37,6% del placebo, consiguió los valores de cLDL <70 mg/dl a las 4 semanas tras el alta. Casi simultáneamente se publicaron los resultados del estudio EVACS que, con un diseño muy similar, analizó más específicamente el efecto de evolocumab en las lipoproteínas durante la fase hospitalaria y a los 30 días tras un síndrome coronario agudo[11]. Los resultados avalaron la eficacia y seguridad de la estrategia, tan precoz, de administración de evolocumab en el síndrome coronario agudo, además de mostrar el claro efecto beneficioso en la reducción de los valores de cLDL y apoB incluso antes del alta.

ESTUDIO FOURIER

El estudio FOURIER fue el estudio diseñado para analizar el efecto de evolocumab frente al tratamiento hipolipemiante óptimo en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida[12]. Un aspecto importante es que el 80% de los pacientes que no recibieron evolocumab estaban en tratamiento con dosis máximas de estatinas, por lo que no existía una rama de comparación de pacientes sin tratamiento hipolipemiante sino que la comparación fue frente al tratamiento más óptimo posible por la tolerancia de cada paciente.

Para ser incluidos en el estudio los pacientes debían tener entre 40 y 85 años de edad y enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínicamente evidente, definida como como antecedentes de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular no hemorrágico o sintomático enfermedad arterial periférica, así como enfermedades adicionales características que los ubicaban en mayor riesgo cardiovascular. Realmente, el antecedente de cardiopatía isquémica supuso el criterio de inclusión más frecuente (81%), seguido de los accidentes cerebrovasculares. El objetivo primario del estudio fue el tiempo hasta la aparición de muerte por causa cardiovascular, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico o revascularización urgente; el objetivo secundario fue el mismo, pero sin incluir la revascularización urgente. Un aspecto muy novedoso del estudio FOURIER, casi sin precedentes, es que se interrumpió cuando se alcanzó el número necesario para analizar el objetivo primario. Por este motivo, el seguimiento medio del estudio fue de 2,2 años, claramente inferior a los estudios realizados previamente con otros hipolipemiantes.

Respecto a los resultados, en primer lugar es importante destacar que el estudio FOURIER fue el primer estudio en el que los pacientes alcanzaron niveles de cLDL extremadamente bajos. Concretamente, a las 48 semanas los pacientes que recibieron evolocumab mantenían valores de cLDL de 30 mg/dl. Estos valores reflejaron que la reducción porcentual con evolocumab, en comparación con placebo, fue del 59% (desde un valor inicial medio de 92 mg/dl a 30 mg/dl). En relación al objetivo primario, se redujo de forma significativa en un 15% con el tratamiento de evolocumab (HR: 0,85 IC del 95%, 0,79 a 0,92; p<0,001); la diferencia fue mayor en el objetivo secundario (HR: 0,80 IC del 95 %, 0,73 a 0,88; p<0,001).

No hubo diferencia significativa entre los grupos de estudio con respecto a los eventos adversos (incluida la diabetes de nueva aparición y eventos neurocognitivos), con la excepción de las reacciones en el lugar de la inyección, que fueron ligeramente frecuentes con evolocumab (2,1% frente a 1,6%).

Todos estos resultados, además de la evidencia aportada por el estudio ODYSSEY Outcomes con alirocumab[13], conllevaron que las guías de dislipemias de la Sociedad Europea de Cardiología de 2019 elevaran la recomendación del tratamiento combinado de estatinas con inhibidores de PCSK9 a grado I, nivel de evidencia A[14].

Subanálisis relevantes del estudio FOURIER

Uno de los primeros subanálisis que se publicaron fue el de la incidencia de complicaciones cardiovasculares y efectos secundarios en función de los valores alcanzados durante el estudio[15]. Desde las primeras determinaciones se observó que un 10% de pacientes mantuvo valores de cLDL <20 mg/dl, un 31% entre 20 y 50 mg/dl y un 13% entre 50 y 70 mg/dl. En el análisis de la reducción del objetivo primario se observó mayor reducción de complicaciones cardiovasculares cuanto más bajos fueron los niveles de cLDL alcanzados. Además, no se observó ningún incremento en la incidencia de efectos secundarios en los pacientes con valores más bajos de cLDL.

El criterio inclusión de cardiopatía isquémica fue uno de los más frecuentes entre los pacientes del FOURIER, aunque el 38% habían tenido un infarto reciente, definido como en los años previos a la inclusión en el estudio[16]. Un subnálisis analizó las características de estos pacientes y también la extensión de la enfermedad coronaria y en primer lugar encontró que los pacientes con los pacientes con infarto reciente, infartos recurrentes o los que no habían recibido revascularización completa eran los grupos de mayor riesgo. El tratamiento con evolocumab fue especialmente beneficioso en estos pacientes, ya que redujo la incidencia del objetivo primario en un 20% frente al tratamiento estándar.

El 13,2% de los pacientes incluidos en estudio FOURIER tenía el antecedente de enfermedad arterial periférica, la mitad de éstos no tenían enfermedad coronaria; se analizaron específicamente en un subanálisis que demostró que este subgrupo de pacientes era el que más beneficio obtenía del tratamiento con evolocumab[17]. Concretamente la reducción en el objetivo primario fue del 21% (HR: 0,79 CI 95% 0,66-0,94; p=0,0098) y en el objetivo secundario del 27% (HR: 0,73 IC 95% 0,59-0,91; p=0,004). Un aspecto muy importante fue el análisis de la incidencia de complicaciones vasculares periféricas (MALE: major adverse limb events) que se redujo de forma muy pronunciada en los pacientes tratados con evolocumab (HR: 0,58; IC 95% 0,38-0,88; p=0,0093).

Un subestudio analizó a los pacientes con insuficiencia renal que suponen un colectivo de alto riesgo cardiovascular en el que existe menos evidencia del beneficio de la reducción del cLDL para la prevención de complicaciones cardiovasculares. En el estudio FOURIER el 55,4% de los pacientes tenía insuficiencia renal grado 2 y el 16,12% grado 3 o más[18]. El beneficio del tratamiento con evolocumab fue ligeramente superior en los grupos con función renal más deteriorada, avalando su eficacia en este subgrupo de alto riesgo.

Al mismo tiempo, se empezaron a conocer diferentes estudios que refrendaron la eficacia de evolocumab en pacientes del mundo real. En España se realizó el estudio RETOSS-CARDIO[19] que incluyó a 186 pacientes tratados con evolocumab. El seguimiento a 12 semanas mostró que el 82,5% de los pacientes tenían unas cifras de cLDL<100mg/dl, el 64,9%, <70mg/dl y el 49,1%, <50mg/dl. Casi simultáneamente, la experiencia inicial con 98 pacientes de 5 centros refrendó estos hallazgos y, además, mostró la superioridad de evolocumab frente a la dosis de alirocumab de 75 mg/14 días en la reducción del cLDL[20]. Esta iniciativa se fue ampliando hasta reclutar más de 500 pacientes de 15 hospitales españoles. En diferentes publicaciones se analizó la menor respuesta a los inhibidores de PCSK9 en las mujeres[21] o el efecto en la reducción del colesterol remanente los cocientes lipídicos englobados en el riesgo lipídico residual[22].

ESTUDIO EBBINNGHAUS

Se trató de un estudio observacional anidado dentro del estudio FOURIER que tenía como objetivo analizar prospectivamente la función cognitiva, mediante la batería automatizada de pruebas neuropsicológicas de Cambridge[23]. El objetivo principal fue la puntuación en el índice de estrategia de

memoria de trabajo espacial de la función ejecutiva (las puntuaciones oscilan entre 4 y 28, y las puntuaciones más bajas indican un uso más eficiente de la estrategia y la planificación). Los criterios de valoración secundarios fueron las puntuaciones de la memoria de trabajo (las puntuaciones oscilan entre 0 y 279, y las puntuaciones más bajas indican menos errores), la memoria episódica (las puntuaciones oscilan entre 0 y 70, y las puntuaciones más bajas indican menos errores) y la velocidad psicomotora (las puntuaciones oscilan entre 0 y 279, y las puntuaciones más bajas indican menos errores) y 100 a 5100 ms, con tiempos más rápidos que representan un mejor rendimiento).

Se siguió a un total de 1204 pacientes durante una mediana de 19 meses. No se observaron diferencias en el objetivo primario (−0,21 ± 2,62 en el grupo de evolocumab y de −0,29 ± 2,81 en el grupo de placebo; p <0,001 para no inferioridad; p = 0,85 para superioridad). Tampoco hubo diferencias significativas entre los grupos en los puntos finales secundarios de las puntuaciones de la memoria de trabajo, memoria episódica o velocidad psicomotora. Es más, el análisis exploratorio no encontró asociación entre los niveles de colesterol LDL y los cambios cognitivos.

Estos datos despejaron las dudas sobre la seguridad a nivel cognitivo de los valores tan bajos de cLDL y se vieron refrendados, años después, en la extensión en abierto del estudio que se comenta más adelante[24]. En España, el estudio MEMOGAL[25], que incluyó a 159 pacientes tratados con cualquier inhibidor de PCSK9 también demostró que estos tratamientos no generan ningún efecto secundario cognitivo.

FOURIER OLE

Se trata de la extensión a largo plazo de los pacientes del estudio FOURIER (Open-label extension)[24]. Evolocumab no estaba disponible para su comercialización en algunos países al acabar el estudio FOURIER y en estos casos se ofreció a los pacientes continuar el estudio, pero recibiendo todos ellos evolocumab. Por tanto, la comparación del estudio es la evolución de los pacientes que recibieron evolocumab al inicio del estudio frente a los que lo iniciaron al acabar el estudio; ambos grupos recibieron el fármaco y la diferencia fue el tiempo hasta el inicio y, por tanto, el retraso en la reducción intensa de los valores de cLDL.

El FOURIER-OLE incluyó a 6635 pacientes (3355 asignados al azar a evolocumab y 3280 a placebo en el estudio principal). La mediana de seguimiento en FOURIER-OLE fue de 5,0 años, de tal forma que algunos de los pacientes que recibieron evolocumab desde el principio tuvieron un seguimiento de hasta 8,4 años.

El primer resultado fue que a las 12 semanas de inicio del estudio FOURIER-OLE, la mediana del cLDL fue de 30 mg/dl en todos los pacientes y el 63,2% de los pacientes alcanzó un valor <40 mg/dl.

El seguimiento a largo plazo demostró la ausencia de efectos secundarios graves, como diabetes de nueva aparición, accidente cerebrovascular hemorrágico o eventos neurocognitivos que no aumentaron con el tiempo ni con respecto al placebo. Lo realmente interesante fue que los pacientes originalmente asignados a evolocumab tuvieron un riesgo 15% menor de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular u hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria (HR 0,85 IC 95%, 0,75-0,96; p=0,008) frente al placebo. Además, se observó una reducción del 20% en el riesgo de muerte cardiovascular,

infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (cociente de riesgo, 0,80 [IC del 95%, 0,68-0,93]; P = 0,003). Un resultado realmente novedoso, y clínicamente relevante, fue que los pacientes que recibieron evolocumab desde el inicio presentaron un riesgo de muerte por causa cardiovascular un 23% menor (HR 0,77 IC 95%, 0,60-0,99; p = 0,04).

Por tanto, el estudio FOURIER-OLE muestra la historia natural de los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida en los que no se consigue un control rápido y estricto de los valores de cLDL frente a los que no, avalando la teoría lipídica y el efecto del tratamiento con evolocumab en mejorar el pronóstico a largo plazo.

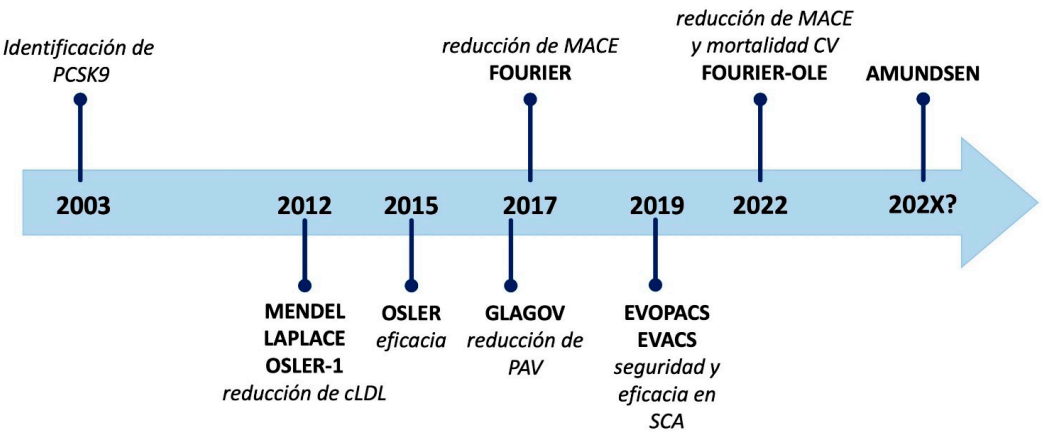
ESTUDIO AMUNDSEN

Corresponde al acrónimo de "Evolocumab or Normal Strategies to Reach LDL Objectives in Acute Myocardial Infarction Upbound to PCI". El estudio está dimensionado para incluir 1666 pacientes durante la hospitalización por un síndrome coronario agudo que serán randomizados a recibir la primera dosis de evolocumab (140 mg/dl) ya en la fase hospitalaria y durante 12 meses, frente al tratamiento hipolipemiante standard. El estudio finalizó el reclutamiento en 2023 y se prevé que los resultados se conozcan entre 2024 y 2025. El objetivo primario es la reducción del cLDL, y las diferentes lipoproteínas a 12 meses, y los objetivos secundarios incluyen las principales complicaciones cardiovasculares. Se puede consultar más información en https://clinicaltrials.gov/study/NCT04951856.

CONCLUSIONES

Evolocumab es uno de los fármacos hipolipemiantes más potentes para la reducción del cLDL y con mayor evidencia en la reducción de complicaciones cardiovasculares, lo cual se refleja en las recomendaciones de práctica clínica. El programa de desarrollo clínico de evolocumab (figura) ha consolidado su eficacia, seguridad y eficacia para modificar la historia natural de la aterosclerosis mediante la reducción intensiva de los valores de cLDL.

FIGURA: PROGRAMA DE DESARROLLO CLÍNICO DE EVOLOCUMAB



BIBLIOGRAFIA

1. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet [Internet]. 2003;34(2):154–6. Available from: https://doi.org/10.1038/ng1161
2. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley Jr, et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med. 2006;354:1264–72.
3. Koren MJ, Scott R, Kim JB, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. Lancet 2012;380:1995–2006.
4. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al. Effect of Evolocumab or Ezetimibe Added to Moderate- or High-Intensity Statin Therapy on LDL-C Lowering in Patients With Hypercholesterolemia: The LAPLACE-2 Randomized Clinical Trial. JAMA 2014;311:1870–83.
5. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-Week Placebo-Controlled Trial of Evolocumab in Hyperlipidemia. N Eng J Med 2014;370:1809–19.
6. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2015 Jan 24;385:331–40.
7. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015;372:1500–9.
8. Nicholls SJ, Hsu A, Wolski K, et al. Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome. J Am Coll Cardiol 2010;55:2399–407.
9. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. JAMA 2016;316:2373–84.
10. Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, et al. Evolocumab for Early Reduction of LDL Cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes (EVOPACS). J Am Coll Cardiol 2019;74:2452.
11. Leucker TM, Blaha MJ, Jones SR, et al. Effect of Evolocumab on Atherogenic Lipoproteins During the Peri- and Early Postinfarction Period: A Placebo-Controlled, Randomized Trial. Circulation 2020;142(4):419–21.
12. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017;376:1713–22
13. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2018;379:2097–107.
14. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2019; Available from: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455
15. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. Lancet 2017;390:1962–71.
16. Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, et al. Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease. Circulation 2018;138:756–66.
17. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). Circulation 2018;137:338–50.
18. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. J Am Coll Cardiol. 2019;73:2961–70.
19. Barrios V, Escobar C, Arrarte V, et al. Primer registro nacional de evolocumab en la práctica clínica en unidades de cardiología en España. Estudio RETOSS-CARDIO. Rev Esp Cardiol 2020;73:513–5.
20. Cordero A, Fácila L, Rodríguez-Mañero M, et al. Experiencia inicial en la práctica clínica con los inhibidores de la PCSK-9 para las indicaciones actuales de financiación en España. Rev Esp Cardiol 2019;72:968–70.
21. Galema-Boers AMH, Mulder JWCM, et al. Sex differences in efficacy and safety of PCSK9 monoclonal antibodies: A real-world registry. Atherosclerosis. 2023;384:117108.22. Cordero A, Fernández Olmo MR, Cortez Quiroga GA, et al. Effect of PCSK9 inhibitors on remnant cholesterol and lipid residual risk: The LIPID-REAL registry. Eur J Clin Invest 2022;52(12):e13863.
23. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. N Engl J Med 2017;377:633–43.
24. O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Long-Term Evolocumab in Patients With Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Circulation 2022 146(15):1109–19.
25. Seijas-Amigo J, Mauriz-Montero M J, Suarez-Artime P, et al. Cognitive Function with PCSK9 Inhibitors: A 24-Month Follow-Up Observational Prospective Study in the Real World-MEMOGAL Study. Am J Cardiovasc Drugs;23(5):583–93

4. Evidencia disponible del ácido bempedoico en el tratamiento de los pacientes con enfermedad cardiovascular

Juan Cosin Sales
Jefe de s ervicio de Cardiología
Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

RESUMEN

El control de la dislipemia continúa lejos de ser óptimo[1], así que la aparición de nuevos fármacos para mejorar su control es realmente bienvenida. El ácido bempedoico es un inhibidor selectivo de la ATP-citrato liasa que actúa bloqueando una enzima responsable de la síntesis del colesterol, en la misma vía metabólica que las estatinas. No ejerce ninguna acción en el músculo, por lo que no provoca mialgias. En monoterapia, reduce los niveles de colesterol LDL entre un 19 y un 28%, con reducciones también significativas de la proteína C-reactiva. El ensayo CLEAR Outcomes, que evaluó los resultados cardiovasculares a largo plazo demostró una reducción de MACE 4 del 13%. Como reacción adversa destacable, es el incremento en el riesgo de sufrir un ataque de gota, que se da en sujetos con antecedentes.

INTRODUCCIÓN, MECANISMO DE ACCIÓN Y PROPIEDADES FARMACINÉTICAS

FIGURA 1: RESUMEN DE SU MECANISMO DE ACCIÓN.

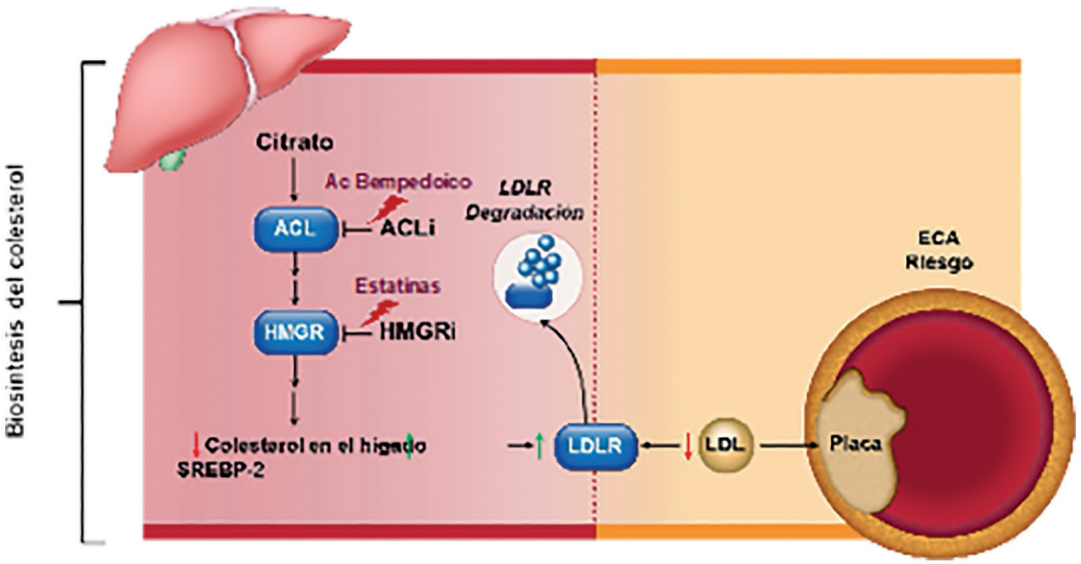


FIGURA 1. Tras la administración oral de 180 mg de ácido bempedoico / 1 vez al día alcanza su concentración plasmática máxima a las 3,5 h. El ácido bempedoico se puede tomar en ayunas o junto a alimentos ya que su biodisponibilidad no se afecta por alimentos, aunque estos retrasan su absorción. La vida media es de 21 h. La vía principal de eliminación es su glucuronización. El 70% de la dosis se presenta en la orina como conjugado de acil glucurónido, el 30% en las heces, y solo el 5% se excreta inalterado en la orina y las heces. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada ni en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B). No se disponen de datos en pacientes con insuficiencia renal grave ([TFGe] < 30 ml/min/1,73 m^2) o hepática grave (Child-Pugh C). Tampoco hay que ajustar la dosis por la edad, la raza, el sexo o el peso, ya que su farmacocinética no se altera[4].

Respecto al riesgo de interacciones, únicamente está descrita con dosis de simvastatina > 40 mg, ya que la administración de una dosis única de 40 mg de simvastatina con 180 mg de ácido bempedoico en estado estacionario, aumenta la exposición de simvastatina hasta 2 veces. No interacciona de manera significativa con otras estatinas ni con ezetimibe[4]. El comprimido de ácido bempedoico contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

El ácido bempedoico es el primer inhibidor de la adenosina trifosfato (ATP)-citrato liasa (ACLi) y, por tanto, de la síntesis del colesterol[2]. La enzima ACLi cataliza específicamente la síntesis de acetil-CoA, que es un sustrato previo para sintetizar 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA), paso anterior a la formación del colesterol. Aunque, tanto las estatinas como el ácido bempedoico inhiben la síntesis del colesterol, el ácido bempedoico inhibe una enzima que se encuentra en la vía metabólica del colesterol, justo antes de la HMG-CoA-reductasa, lo que produce disminuciones en el colesterol LDL y apolipoproteína B. Como aspecto de especial interés, el ácido bempedoico es un profármaco que se activa en el hígado mediante la enzima ACSVL1 que no está presente en las células musculares, lo cual supone que este fármaco no produce mialgias, miopatías, rabdomiolisis ni alteraciones de las CPK[3].

TABLA 1: PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS PARA EL USO DE ÁCIDO BEMPEDOICO EN PRÁCTICA CLÍNICA[5]

Dosis	180 mg diarios (1 comprimido/dia)
Interacción con alimentos	No interacciona con alimentos
Ajuste de dosis	No es necesario ajustar dosis por: • Edad, sexo, peso o raza • Función renal o hepática (faltan datos en caso de disfunción grave)
Intolerancias	El comprimido contiene Lactosa
Contraindicaciones	Embarazo y lactancia Toma concomitante de simvastatina > 40 mg/día
Interrumpa el tratamiento si:	• Hiperuricemia acompañada de síntomas de gota • Si persiste un aumento de las transaminasas > 3 veces el LSN

PRINCIPALES ENSAYOS CLÍNICOS DEMOSTRANDO LA SEGURIDAD Y LA REDUCCIÓN DEL COLESTEROL LDL.

La familia de estudios y ensayos clínicos fase II y III que han desarrollado la evidencia científica en cuanto a la eficacia en la reducción del colesterol LDL (Figura 2) y la seguridad del ácido bempedoico son principalmente la familia CLEAR y algún otro estudio, de entre los que destacan:

A. ENSAYOS CLÍNICOS EN INTOLERANTES A ESTATINAS:

El ensayo CLEAR Serenity investigó la seguridad y tolerabilidad del ácido bempedoico a 24 semanas de seguimiento en 345 pacientes con hipercolesterolemia e intolerantes a al menos 2 estatinas, para recibir ácido bempedoico o placebo[6]. El ácido bempedoico redujo el colesterol LDL en un -21%, el colesterol no HDL en un -18%, el colesterol total en un -15%, la ApoB-100 en un -15% y la proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) en un -24%. Ácido bempedoico fue bien tolerado y no se observaron problemas de seguridad importantes.

El ensayo CLEAR Tranquility incluyó a 269 pacientes con hipercolesterolemia e intolerancia a las estatinas. Todos los pacientes iniciaron tratamiento con ezetimibe y tras 4 semanas, se randomizaban a ácido bempedoico o placebo[7]. En relación con el placebo, el ácido bempedoico redujo a 12 semanas el

colesterol LDL en un -28,5%, el colestrol no HDL en un -24%, el colesterol total en un -18%, la ApoB-100 en un -19% y la PCRus en un -31%. El ácido bempedoico fue bien tolerado; las tasas de eventos adversos relacionados con los músculos y las discontinuaciones fueron similares en los grupos de ácido bempedoico y de placebo.

B. ENSAYOS CLÍNICOS EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ESTATINAS:

El ensayo CLEAR Harmony fue un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evaluó la eficacia y seguridad del ácido bempedoico en 2230 pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica o hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HeFH) tratados con estatinas en comparación con placebo, seguidos 52 semanas[8]. En relación con el placebo, el ácido bempedoico a las 12 semanas de tratamiento redujo de forma significativa el colesterol LDL en un -18,1%, el colesterol no HDL en un -13%, el colesterol total en un -11%, la ApoB-100 en un -12% y la PCRus en un -22%. La incidencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos, aunque un porcentaje mayor suspendió el tratamiento con ácido bempedoico que el placebo (10,9% frente a 7,1%). La gota se observó con mayor frecuencia entre los pacientes tratados con ácido bempedoico (1,2% versus 0,3%).

Tras el estudio CLEAR Harmony, 1.462 de sus pacientes participaron en el estudio CLEAR Harmony OLE (estudio de extensión abierta OLE, Open-Label Extension) 970 recibieron ácido bempedoico; las reducciones del colesterol LDL, de otros parámetros lipídicos y de la PCRus observadas en el estudio principal se mantuvieron estables durante las 130 semanas de tratamiento[9]. Durante el seguimiento, la incidencia de acontecimientos adversos emergentes del tratamiento y los acontecimientos adversos de especial interés fueron comparables en los pacientes que recibieron 130 semanas (78%) frente a 78 semanas (78%) de tratamiento con ácido bempedoico. Como conclusión de los autores, el ácido bempedoico fue bien tolerado y demostró una eficacia sostenida con hasta 2,5 años de tratamiento continuo. Los perfiles de seguridad del ácido bempedoico fueron similares en el estudio principal y los de OLE.

El ensayo CLEAR Wisdom también examinó la eficacia y seguridad del ácido bempedoico en 779 pacientes con enfermedad aterosclerótica o HF y en tratamiento con la dosis máxima tolerada de estatina, seguidos 52 semanas[10]. El estudio mostró una reducción de los niveles de colesterol LDL con ácido bempedocio del 17,4%, el no HDL en un -13%, el colesterol total en un -11%, la ApoB-100 en un -13% y la PCRus en un -9% en comparación con el placebo.

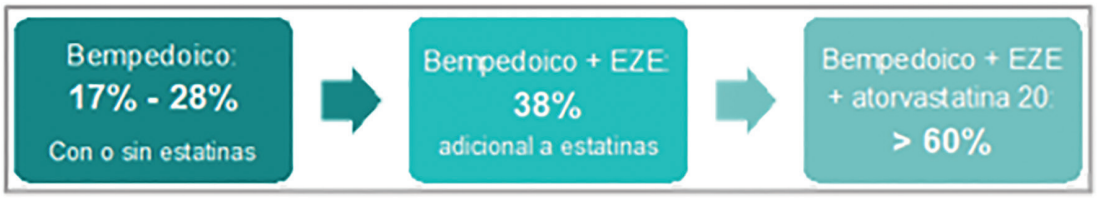
Además de los estudios CLEAR, algún otro estudio adicional ha valorado la eficacia y seguridad en asociación con dosis fija de estatina o de iPCSK9. El estudio de Rubino et al.[11] investigó la triple asociación de ácido bempedoico 180 mg, ezetimiba 10 mg y atorvastatina 20 mg versus placebo. Incluyó a 43 pacientes en el grupo de tratamiento y 20 en el grupo de placebo y mostró una reducción del colesterol LDL del -63% en el grupo de tratamiento. La mayoría de los eventos adversos durante el tratamiento fueron de intensidad leve a moderada. Ninguno de los pacientes tuvo aumentos significativos en los niveles de transaminasas o CK que se consideraran clínicamente relevantes. Finalmente, también se evaluó la asociación del ácido bempedoico con iPCSK9[12]. El estudio se realizó en tres fases: un período de lavado de 1,5 meses en el que se suspendieron todas las terapias hipolipemiantes, seguido de un período de 3 meses en el que los pacientes comenzaron la terapia de base con iPCSK9 y, finalmente, un período de tratamiento de 2 meses en el que los pacientes fueron aleatorizados para recibir 180 mg de ácido bempedoico o placebo además del tratamiento continuo con iPCSK9 en una proporción de 1:1. La adición de ácido bempedoico al tratamiento de base con iPCSK9 dio

como resultado una reducción significativa de los niveles de colesterol LDL del 30,3% (p < 0,001) en comparación con el placebo. Se demostró que el perfil de seguridad del ácido bempedoico añadido a iPCSK9 es similar al del placebo.

Además de los distintos ensayos clínicos comentados, se ha publicado algún metaanálisis interesante. En un análisis combinado de 13 ensayos clínicos que incluía 4858 pacientes, se objetivó que la combinación de ácido bempedoico + estatina fue más eficaz que la estatina sola para reducir el colesterol LDL en 18% adicional, y la combinación de ácido bempedoico y ezetimiba también fue más eficaz frente a ezetimiba sola (19%). Sin embargo, el efecto del ácido bempedoico en el colesterol LDL depende de si se toman estatinas y de qué tipo. Así, si el paciente no tomaba estatinas, la reducción con ácido bempedoico llegaba al 28,5%; si tomaba estatinas de baja o moderada intensidad, del 20%, y si tomaba estatinas de alta intensidad, del 17,6%[13].

Respecto a los efectos glucémicos del ácido bempedoico, un análisis a nivel de paciente de datos agrupados de los estudios clínicos de fase 3 mostró efectos favorables sobre los índices glucémicos en todos los grupos (diabetes, prediabetes y normoglucemia), aunque no fueron estadísticamente significativos para cada grupo. Es de destacar que los pacientes con diabetes y prediabetes tratados con ácido bempedoico experimentaron una reducción estadísticamente significativa pero modesta en la HbA1C y el peso en comparación con el grupo de placebo[14].

FIGURA 2: PRINCIPALES RESULTADOS DE REDUCCIÓN DE COLESTEROL LDL CON ÁCIDO BEMPEDOICO.



PRINCIPAL ENSAYO CLÍNICO DEMOSTRANDO REDUCCIÓN DE EVENTOS VASCULARES ATEROTROMBÓTICOS (EVA).

También se ha evaluado la eficacia del ácido bempedoico para reducir los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) a largo plazo en pacientes con EVA en el ensayo CLEAR Outcomes[15].

El ensayo CLEAR Outcomes fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 13.970 pacientes, con edades comprendidas entre 18 y 85 años, que no podían o no querían someterse a un tratamiento con estatinas debido a reacciones adversas inaceptables (intolerancia a las estatinas) y tenían EVA o alto riesgo.[15] Los pacientes fueron randomizados a 180 mg/día de ácido bempedoico o a placebo y fueron seguidos durante una mediana de 40,6 meses. El objetivo principal fue la combinación de 4 eventos adversos importantes (MACE-4): muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal y revascularización coronaria. Estadísticamente, tiene un poder del 90 % para detectar una reducción del 15 % en estos eventos EVA. Se incluyeron a pacientes que tomaban estatinas en dosis bajas sin efectos secundarios inaceptables, ezetimiba, niacina, secuestradores de ácidos biliares, fibratos e inhibidores de PCSK9 administrados como monoterapia o en terapia combinada. Sólo el 23% de los pacientes estaban en tratamiento con estatinas. Los pacientes tenían una edad media de 65,5 años, el 41% de los cuales eran <65 años y el 91,5% eran blancos. Hubo una buena representación tanto de mujeres (48%) como de pacientes diabéticos (45%). El 70% de los pacientes había experimentado un evento previo de EVA (prevención

secundaria) y el 30% restante eran pacientes en prevención primaria. El nivel medio basal de colesterol LDL fue de 139 mg/dL y el de HDL de 49,6 mg/dL. La mediana del nivel de triglicéridos fue de 159,5 mg/dL y de PCRus, fue de 2,3 mg/L. El 20,6% de los pacientes tenían una tasa de filtración glomerular estimada entre 30 y 59 ml/min/m2.

A los 6 meses, la media de colesterol LDL fue de 107 mg/dL en el grupo de ácido bempedoico en comparación con 136 mg/dL en el grupo de placebo, una reducción significativa del 21,7%. Durante la duración del ensayo, la reducción promedio del colesterol LDL con ácido bempedoico fue del 15,9%. La reducción porcentual en la PCRus fue del 21,6% a los 6 meses. No pareció haber ningún efecto significativo sobre los niveles de TG (-4,8%); sin embargo, pareció haber una reducción significativa en los niveles de HDL-C del -5,7%.

Respecto al objetivo principal de valoración del estudio, se objetivó una reducción significativa del MACE-4 con un HR de 0,87 (IC 95% 0,79 a 0,96, p = 0,004). La p de la interacción sugiere que los pacientes del grupo de prevención primaria obtuvieron incluso un mayor beneficio que los del grupo de prevención secundaria. Las reducciones de los objetivos secundarios que contribuyeron a la reducción del MACE-4 incluyeron una reducción significativa del infarto de miocardio fatal y no fatal, con un HR de 0,77 (IC 95% 0,66 a 0,91, p = 0,002); y revascularizaciones coronarias, con un HR de 0,81 (IC 95% 0,72 a 0,92, p = 0,001). No hubo una disminución significativa en los accidentes cerebrovasculares mortales y no mortales (HR de 0,85 IC 95% 0,67 a 1,07), la muerte por causas cardiovasculares (HR 1,04 IC 95% 0,88 a 1,24) y la mortalidad por cualquier causa (HR 1,03 IC 95% 0,90 a 1,18) (Figura 3).

FIGURA 3: PRINCIPALES RESULTADOS DEL ESTUDIO CLEAR OUTCOMES

MACE4 (111 eventos [5,3 %] frente a 161 eventos [7,6 %]; [HR], 0,70 [IC del 95 %, 0,55 -0,89]; P = 0,002); de forma específica se observó una reducción en IM (29 eventos [1,4%] frente a 47 eventos [2,2%]; HR, 0,61 [IC del 95%, 0,39-0,98]); en muerte cardiovascular (37 eventos [1,8%] frente a 65 eventos [3,1%]; HR, 0,61 [IC 95%, 0,41-0,92]); y en mortalidad por todas las causas (75 eventos [3,6%] frente a 109 eventos [5,2%]; HR, 0,73 [IC 95%, 0,54-0,98]). No hubo ningún efecto significativo sobre el accidente cerebrovascular o la revascularización coronaria. En conclusión, para el subgrupo de pacientes de alto riesgo en prevención primaria, el tratamiento con ácido bempedoico se asoció con una reducción de eventos cardiovasculares mayores, específicamente infarto y muerte.



Respecto a efectos adversos del ensayo clínico CLEAR Outcomes, la incidencia general de eventos adversos, eventos adversos graves y eventos adversos que llevaron a la interrupción del régimen de tratamiento no difirieron significativamente entre el grupo de ácido bempedoico respecto al grupo de placebo. Dicho esto, los principales efectos adversos relacionados con ácido bempedoico fueron poco frecuentes. Entre ellos, destaca la hiperuricemia que fue más común en el grupo de ácido bempedoico que en el grupo de placebo (10,9% versus 5,6%), así como la incidencia de gota (3,1% versus 2,1%). También el aumento medio desde el inicio

en los niveles de creatinina fue mayor en el grupo de ácido bempedoico en comparación con el del placebo y, además, la aparición de eventos renales, definidos como deterioro de la función renal, fue mayor, con un 11,5% en el grupo de ácido bempedoico versus un 8,6% en el grupo placebo. Los niveles de enzimas hepáticas aumentaron un 4,5% en el grupo de tratamiento mientras que el aumento en el grupo placebo fue del 3,0%. La incidencia de colelitiasis fue mayor para bempedoico (2,2%) frente al 1,2% en el grupo de placebo. El ácido bempedoico no tuvo impacto en el metabolismo glucémico. En el ensayo clínico, la incidencia de cualquier evento adverso de trastorno muscular fue similar en los grupos de bempedoico y placebo, 15,0% y 15,4%, respectivamente, y para mialgia específicamente, 5,6% en el grupo bempedoico versus 6,8% en el placebo. La CK en sangre aumentó en el 2,3% de los pacientes que recibieron bempedoico y en el 2,0% en el grupo de placebo. Sólo dos pacientes en todo el estudio, uno en el grupo bempedoico y el otro en el grupo placebo, cumplieron los criterios diagnósticos de rabdomiólisis. La incidencia de eventos adversos de trastornos musculares que llevaron a la interrupción del fármaco fue similar en los dos grupos del ensayo (2,9% en el grupo bempedoico versus 3,2% en el grupo placebo).

CONCLUSIÓN

Las estatinas, seguidas por el ezetimibe, siguen siendo el tratamiento principal para reducir el colesterol LDL. Sin embargo, el ácido bempedoico, con los beneficios resaltados a lo largo del manuscrito, tiene un papel único como fármaco oral para los pacientes que no alcanzan el objetivo terapéutico con estos tratamientos orales o no pueden tolerar o no están dispuestos a tomar estatinas. Además, la incidencia de efectos adversos relacionados con los músculos es muy baja con el ácido bempedoico. Como aspecto positivo adicional, destaca la reducción de los niveles de PCRus, el marcador prototípo de inflamación, que podría añadir un beneficio adicional a la reducción del colesterol LDL-C sobre el beneficio en la reducción de EVA.

Como se señaló anteriormente, ácido bempedoico tiene escasos efectos adversos que debemos conocer y debe usarse con precaución o evitarse en pacientes con antecedentes de hiperuricemia no controlada o gota.

Sobre la base de estos ensayos clínicos comentados, la FDA aprobó el ácido bempedoico para reducir el colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar o EVA establecida y la EMA para la hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta. Adicionalmente la EMA reconoce como nueva indicación del fármaco en su ficha técnica su uso en adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida o de alto riesgo de padecerla para reducir el riesgo cardiovascular al disminuir los niveles de C-LDL, como tratamiento complementario a la corrección de otros factores de riesgo en pacientes que toman la dosis máxima tolerada de una estatina y no están adecuadamente controlados con el tratamiento adicional de ezetimiba. También en pacientes que no toleran las estatinas, o para los que estas están contraindicadas, y no están adecuadamente controlados con el tratamiento de ezetimiba.

Respecto a la prevención primaria de ECV, se dispone de resultados que respaldan que el tratamiento con ácido bempedoico se asoció con una reducción de eventos cardiovasculares mayores, específicamente infarto y muerte. Además de la opinon del Panel Internacional de Expertos en Lípidos concluye que los "efectos favorables del ácido bempedoico sobre la glucosa plasmática y los marcadores inflamatorios hacen de este fármaco una elección racional en la atención centrada en el paciente de grupos específicos de prevención primaria"[17].

BIBLIOGRAFÍA

1. Cosín-Sales J, Campuzano Ruiz R, Díaz Díaz JL, et al. Impact of physician's perception about LDL cholesterol control in clinical practice when treating patients in Spain. Atherosclerosis. 2023 Jun;375:38-44.
2. Bilen O, Ballantyne CM. Bempedoic acid (ETC-1002): an investigational inhibitor of ATP citrate lyase. Curr Atheroscler Rep. 2016;18:61.
3. Ballantyne, C.M.; Bays, H.; Catapano, A.L., et al. Role of Bempedoic Acid in Clinical Practice. Cardiovasc. Drugs Ther. 2021, 35, 853–864.
4. Cicero AFG, Fogacci F, Cincione I. Evaluating pharmacokinetics of bempedoic acid in the treatment of hypercholesterolemia. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2021;17:1031-1038.
5. Nilemdo. Ficha técnica. Disponible en la página: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201425002/FT_1201425002.html. Consultado 1 de febrero 2024.
6. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. J Am Heart Assoc. 2019;8: e011662..
7. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo controlled study. Atherosclerosis. 2018;277: 195–203.
8. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al; CLEAR Harmony Trial. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. N Engl J Med. 2019; 380:1022-1032.
9. Ballantyne CM, Banach M, Bays HE, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease and/or Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (from the CLEAR Harmony Open-Label Extension Study). Am J Cardiol. 2022;174:1-11.
10. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, et al. Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: the CLEAR Wisdom randomized clinical trial. JAMA. 2019;322:1780–8.
11. Rubino, J., MacDougall, D.E., Sterling, L.R, et al. Combination of bempedoic acid, ezetimibe, and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: A randomized clinical trial. Atherosclerosis 2021, 320, 122–128
12. Rubino, J., MacDougall, D.E., Sterling, L.R., et al. Lipid lowering with bempedoic acid added to a proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor therapy: A randomized, controlled trial. J. Clin. Lipidol. 2021, 15, 593–601
13. Zhao X, Ma X, Luo X, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid alone or combining with other lipid-lowering therapies in hypercholesterolemic patients: a metaanalysis of randomized controlled trials. BMC Pharmacol Toxicol. 2020;21:86.
14. Leiter LA, Banach M, Catapano AL, et al. Bempedoic acid in patients with type 2 diabetes mellitus, prediabetes, and normoglycaemia: A post hoc analysis of efficacy and glycaemic control using pooled data from phase 3 clinical trials. Diabetes Obes Metab. 2022; 24:868-880.
15. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. N Engl J Med. 2023; 388:1353–64.
17. Banach M, Penson PE, Farnier M, et al. Bempedoic acid in the management of lipid disorders and cardiovascular risk. 2023 position paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). Prog Cardiovasc Dis. 2023. https://doi.org/10.1016/j.pcad.2023. 03.001.

5. Evidencia disponible del icosapento de etilo en el tratamiento de los pacientes con enfermedad cardiovascular

Alfonso Valle Múñoz.
Jefe de Servicio de Cardiología del Hospital de Denia Marina Salud (Alicante).

INTRODUCCIÓN

Las diferentes estrategias farmacológicas en la reducción de la enfermedad cardiovascular incluyen intervenciones para reducir complicaciones trombóticas, metabólicas, inflamatorias y el riesgo de la dislipidemia, y a menudo se utilizan juntos para tratar múltiples objetivos.

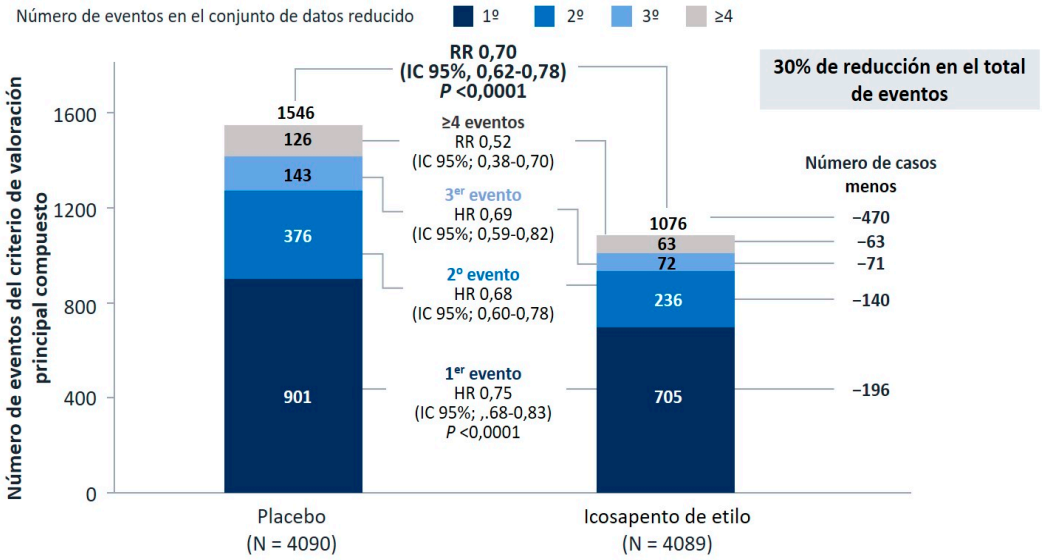
Los esfuerzos para mitigar la dislipidemia se han centrado principalmente en reducir niveles elevados de lipoproteínas totales y de baja densidad colesterol (LDL-C) y varios medicamentos importantes como las estatinas, ezetimiba, PCSK9 e inclisiran, se han desarrollado para prevenir la progresión de la enfermedad cardiovascular (ECV). Todavía, a pesar de estas intervenciones efectivas para reducir el LDL-C incluso a niveles muy bajos, persiste un riesgo residual importante.

ICOSAPENTATO ETILICO Y ESTUDIO REDUCE-IT

El icosapentato de etilo (IPE), es un ácido eicosapentaenoico (EPA) altamente purificado, consistente en el éster etílico de EPA ya que de esta forma se permite la preparación de ácidos grasos omega-3 con una pureza mucho mayor que los disponibles mediante otros métodos de purificación[1]. El IPE en el 2019, en el estudio REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl–Intervention Trial) demostró reducción de eventos cardiovasculares. El ensayo, a diferencia de los ambiguos resultados obtenidos en ensayos previos con ácidos grasos omega 3, se llevó a cabo con pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) establecida o un riesgo cardiovascular (CV) muy elevado en una población de 8179 pacientes de alto riesgo (71% con ECV establecida), tratados con estatinas, con una media de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) de 75 mg/dl y triglicéridos (TG) elevados (media 216 mg/dl). Los pacientes fueron asignados al azar a icosapento de etilo 2 g dos veces diariamente frente a placebo durante una mediana de 4,9 años de seguimiento. Se alcanzó el objetivo de seguimiento primario, que incluyó muerte cardiovascular, IM no mortal, ictus no mortal, revascularización coronaria, o angina inestable en el 17,2% de los pacientes del grupo de icosapento de etilo y el 22,0% del grupo de placebo (hazard ratio [HR] = 0,75; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,68-0,83; p < 0,001), y una reducción del 26% en el criterio de valoración secundario de muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (Figura 1)[2].

A partir de este estudio, en el que 4 g de icosapento de etilo en pacientes con las características definidas reducen en una cuarta parte el número de pacientes que alcanzan el objetivo primario, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en el 2021 aprobó el IPE para reducir los eventos CV en pacientes adultos tratados con estatinas con alto riesgo CV con niveles elevados de triglicéridos (≥1,7 mmol/L [≥150 mg/dL]) y enfermedad CV establecida o diabetes y al menos otro factor de riesgo CV[3].

FIGURA 1: REDUCCIÓN DE EVENTOS TOTALES EN EL ESTUDIO REDUCE-IT. EXTRAIDO DE REFERENCIA 5.



Estudios clínicos en Europa, que incluyeron pacientes con infarto agudo de miocardio, enfermedad de las arterias coronarias y aquellos sometidos a rehabilitación cardíaca, establecieron que entre el 12,5% y el 23,3% de estas poblaciones de alto riesgo pueden beneficiarse del tratamiento con IPE.

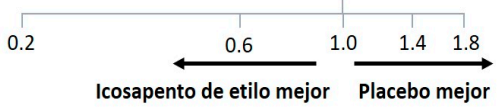
BENEFICIO EN EL PERFIL LIPÍDICO DE IPE

Dicho beneficio clínico puede resultar en parte de las propiedades reductras de triglicéridos del IPE. Sin embargo, la reducción de TG (15%–20%) se presenta como un componente menor del beneficio clínico general; dicho beneficio fue independiente del nivel basal de TG y el nivel de reducción de TG (Figura 2).

FIGURA 2: CRITERIO DE VALORACIÓN PRINCIPAL DEL ESTUDIO REDUCE-IT EN FUNCIÓN DE LAS CIFRAS DE TG BASALES.

Tiempo hasta el primer evento – criterio de valoración principal compuesto/subgroupo	Icosapento de etilo	Placebo	HR (IC 95%)	valor de *p*
	n/N (%)	n/N (%)		
Criterio de valoración principal compuesto (IT)	705/4089 (17.2)	901/4090 (22.0)	0.75 (0.68-0.83)	<0.0001
TG basales por tercil*				
≥81-≤190 mg/dl	233/1378 (16.9)	291/1381 (21.1)	0.79 (0.66-0.94)	0.0069
>190-≤250 mg/dl	246/1370 (18.0)	283/1326 (21.3)	0.80 (0.68-0.95)	0.0121
>250-≤1401 mg/dl	226/1338 (16.9)	327/1382 (23.7)	0.68 (0.57-0.80)	< 0.0001

*P (interacción) = 0.33



Por el contrario, el IPE a dosis altas se ha asociado a una reducción de los niveles circulantes de c-no-HDL, c-VLDL y TG, Apo B, Apo CIII y partículas de colesterol similares a los remanentes aterogénicos (26% –30%) en ensayos de fase 3 que involucran dosis altas de IPE (4 g/día). Es importante destacar que las partículas remanentes contienen hasta cuatro veces más colesterol por partícula (hasta 10 000) que el LDL (hasta 2700) y, por lo tanto, pueden exhibir una mayor aterogenicidad por partícula que el LDL.

Además, el IPE ejerce acciones pleiotrópicas más allá de sus propiedades hipolipemiantes, que incluyen la modulación de la función endotelial, la atenuación de la inflamación dentro de la placa ateroesclerótica y el estrés oxidativo, junto a la reducción de la acumulación de macrófagos.

BENEFICIOS CLINICOS MÁS ALLA DEL PERFIL LIPÍDICO

Entonces, ¿por qué REDUCE-IT ha mostrado un efecto tan poderoso en la reducción de eventos cuando otros ensayos no lo han hecho?

Se han postulado varias hipótesis, entre ellas las diferencias en el riesgo de ECV en la población seleccionada. Además, las diferencias en las dosis y los componentes activos de compuestos de tratamiento (EPA puro vs EPA más DHA), así como las diferencias en los grupos de comparación podrían explicar estos hallazgos discordantes entre los ensayos.

Aunque también se ha especulado que los componentes del placebo (aceite mineral en REDUCE-IT y aceite de maíz en STRENGTH) podrían explicar las diferencias entre los ensayos, suponiendo que efectos de las intervenciones en REDUCE-IT y STRENGHT fueran mediados por cambios en el colesterol, TG y niveles de proteína C reactiva[4].

Debemos reconocer que otros importantes mecanismos no relacionados con el nivel de lípidos podrían explicar las diferencias entre ensayos, que pueden incluir un efecto antiinflamatorio de icosapento de etilo (como se muestra por la diferencia en Proteína C reactiva al final del estudio)[5]. El EPA es un inhibidor competitivo del ácido araquidónico frente a las enzimas ciclooxigenasa y lipooxigenasa, que producen metabolitos derivados del EPA con propiedades antiinflamatorias, como las resolvinas RvE1–RvE3. Mediante las vías dependiente e independiente del PPARγ, el EPA estimula la producción de adiponectina, una proteína antiinflamatoria y sensibilizante frente a la insulina. El EPA reduce las concentraciones de LDL oxidada (inflamatoria) al inhibir la Lp-PLA2, un factor de riesgo CV bien establecido. Además, el EPA inhibe los inflamasomas formados por proteína NLRP3; esta contiene un dominio con repeticiones ricas en leucina[6].

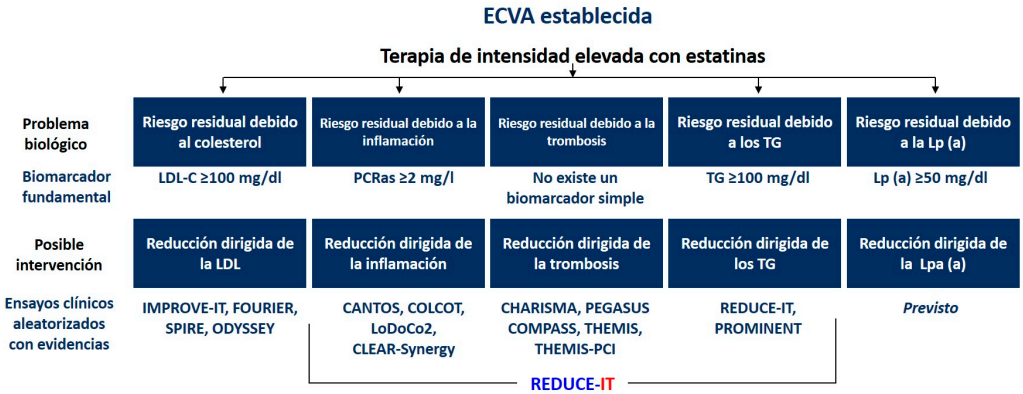
Otros mecanismos potenciales que respaldan el beneficio de la EPA incluyen la estabilización o regresión de placas coronarias, mejora en la función endotelial, o un efecto estabilizador de la membrana. El EPA ayuda a preservar la estructura de la membrana, promoviendo la distribución normal de colesterol e inhibiendo la oxidación de los lípidos y la formación de cristales de colesterol relacionada con ella, así como facilitando la transducción de señales.

Tras la incorporación en la bicapa de fosfolípidos, los múltiples dobles enlaces del EPA permiten que la molécula actúe como antioxidante, facilitando los mecanismos de estabilización de los electrones que inhiben la propagación de los radicales libres.

El EPA inhibe la formación de dominios de colesterol en las membranas en presencia y ausencia de estrés oxidativo, así como en presencia de niveles elevados de colesterol.

Todos estos mecanismos de acción, solos o en combinación (Figura 3), podrían explicar las tasas más bajas de eventos cardíacos, incluido el paro cardíaco y muerte súbita cardíaca en REDUCE-IT[7].

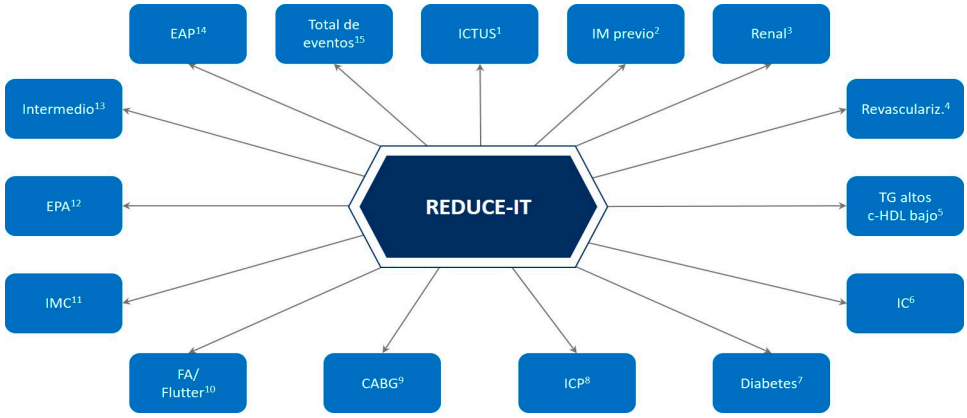
FIGURA 3: MECANISMOS DE RIESGO RESIDUAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CV ESTABLECIDA Y TERAPIA CON ESTATINA DE ALTA INTENSIDAD Y POSIBLES INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS.



SUBESTUDIOS REDUCE-IT. CARDIOPATIA ISQUEMICA

Son muchos los subestudios publicados del REDUCE-IT, como se muestra en la Figura 4.

FIGURA 4: SUBESTUDIOS PUBLICADOS DEL ESTUDIO REDUCE-IT



1. Bhatt DL, et al. Presented at: International Stroke Conference. March 17-19, 2021. (Virtual) 2. Bhatt DL, et al. Presented at: European Society of Cardiology Congress. August 27-30, 2021. (Virtual) 3. Majithia A, et al. Circulation. 2021;144(22):1750-1759. 4. Peterson BE, et al. Circulation. 2021;143(1):33-44. 5. Wang X, et al. Poster presented at: American College of Cardiology Annual Scientific Session; May 19, 2021. (Virtual) 6. Selvaraj S, et al. J Am Heart Assoc. 2022;11(7):e024999. 7. Bhatt DL, et al. Presented at: American Diabetes Association. June 12-16, 2020; Chicago. (Virtual). 8. Peterson BE, et al. J Am Heart Assoc. 2022;11(6):e022937. 9. Verma S, et al. Circulation. 2021;144(23):1845-1855. 10. Olshansky B, et al. Eur Heart J. 2021;42(Suppl 1):ehab724.2568. 11. Bhatt DL, et al. Presented at: American Diabetes Association. June 3-7, 2021. (Virtual) 12. Bhatt DL et al. Presented at: American College of Cardiology and World Congress of Cardiology. March 28-30, 2020; Chicago. 13. Oshansky B et al. EHJ-Cardiovascular Pharmacotherapy 2021;7; 14. Bhatt DL, et al. Poster presented at: American Heart Association Scientific Sessions; November 13-15, 2021; Boston, Massachusetts. (Virtual) 15. Bhatt DL, et al. JACC. 2019;73:2791-802.

Quizá uno de los puntos claves es el análisis preespecificado en el que se examinaron todas las revascularizaciones coronarias, las revascularizaciones recurrentes y los subtipos de revascularización. Se siguió a un total de 8179 pacientes durante 4,9 años. La necesidad de una primera revascularización se redujo al 9,2% (22,5/1.000 pacientes-año) con icosapento de etilo frente al 13,3% (33,7/1.000 pacientes-año) con placebo (HR = 0,66; IC95%, 0,58-0,76; p < 0,0001; número que es necesario tratar [NNT] durante 4,9 años de 24). Se observaron

reducciones similares en las revascularizaciones totales (primera y posteriores) y en las revascularizaciones electivas, urgentes y emergentes, y esta reducción afectó tanto a la intervención coronaria percutánea (ICP) como a la cirugía de revascularización coronaria. Como conclusión, en vista de los resultados de este análisis, los autores concluyeron que el icosapento de etilo redujo la necesidad de revascularizaciones coronarias iniciales y posteriores en pacientes con triglicéridos elevados y alto riesgo cardiovascular tratados con estatinas[8]. Como dato importante hay que señalar que, hasta el momento, el icosapento de etilo es el primer tratamiento para reducir las lipoproteínas de baja densidad del que se ha demostrado que reduce la necesidad de revascularización quirúrgica en un ensayo aleatorizado y enmascarado, siempre teniendo en cuenta que se trata de un subanálisis.

Se analizaron también los pacientes con cirugía de revascularización previa o ICP previa, randomizados a IPE vs placebo, con características basales similares. En los dos grupos con IPE, hubo una reducción significativa de eventos isquémicos primarios y recurrentes en el seguimiento.

Además, como se desconocía el impacto específico del IPE en los pacientes con infarto de miocardio previo, se examinó el beneficio de esta molécula en los eventos isquémicos de los pacientes con infarto de miocardio previo incluidos en el ensayo clínico REDUCE-IT mediante un análisis post-hoc de los 3693 pacientes que cumplían este criterio. El objetivo de seguimiento primario se alcanzó en el 26,1% con placebo frente al 20,2% con el IPE (HR = 0,74; IC95%, 0,65-0,85; p = 0,00001). El objetivo de seguimiento secundario clave se alcanzó en un 18,0% con placebo frente al 13,3% con el icosapento de etilo (HR = 0,71; IC95%, 0,61-0,84; p = 0,00006). También hubo una reducción significativa del riesgo relativo del 35%, en los eventos isquémicos totales (p < 0,001) y reducciones del 34% en los infartos de miocardio (p = 0,00009), del 30% en las muertes cardiovasculares (p = 0,01) y del 20% en la mortalidad por cualquier causa (p = 0,054). Sin embargo, hubo un ligero aumento en la incidencia de fibrilación auricular. Las muertes súbitas cardiacas y las paradas cardiacas también se redujeron significativamente, un 40 y un 56%. Este análisis mostró que los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio previo del REDUCE-IT tratados con IPE sufrieron menos eventos isquémicos, incluida la muerte cardiovascular[9].

Los ensayos de imágenes aleatorios en pacientes con aterosclerosis coronaria tratados con EPA han documentado de manera convincente la regresión de la placa; además, se observaron efectos favorables sobre su estabilidad, incluido el aumento del grosor de las capas fibrosas en lesiones vulnerables en los estudios EVAPORATE y CHERRY EVAPORATE (Effect of Icosapent Ethyl on Progression of Cor- onary Atherosclerosis in Patients With Elevated Triglycerides on Statin Therapy) y CHERRY (Combination Therapy of Eicosapentaenoic Acid and Pitavastatin for Coronary Plaque Regression Evaluated by Inte- grated Backscatter Intravascular Ultrasonography)[10,11].

SUBESTUDIOS REDUCE-IT. MÁS ALLÁ DE LA CARDIOPATIA ISQUEMICA

Insuficiencia cardiaca

En pacientes con antecedentes clínicos de insuficiencia cardiaca (IC), el efecto del tratamiento en el criterio de valoración principal (HR, 0,87; IC 95%, 0,70-1,08) fue consistente con los efectos observados en los pacientes sin antecedentes de IC (HR, 0.73; IC 95%, 0,65-0,81) (P-interacción = 0,13).

Se observaron hallazgos similares para el criterio de valoración compuesto secundario clave (antecedentes de IC: HR, 0,85; IC 95%, 0,66-1,08; sin antecedentes de IC: HR, 0,71; IC 95%, 0,62-0,81) (P-interacción = 0,21), de modo que los resultados de este análisis muestran que produjo una reducción del riesgo cardiovascular similar en pacientes con y sin insuficiencia cardiaca[12].

Enfermedad renal

La enfermedad renal crónica se asocia con mal pronóstico en los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o diabetes. Se clasificó a los pacientes del REDUCE-IT en diferentes categorías según su tasa de filtrado glomerular. Los resultados mostraron que el IPE redujo la aparición de eventos isquémicos mortales y no mortales en todas las categorías de filtrado glomerular[13].

Enfermedad cerebrovascular

Icosapento de etilo redujo los eventos de primer accidente cerebrovascular y el total de accidentes cerebrovasculares. Durante el seguimiento, ocurrieron 138 eventos entre los pacientes tratados con placebo y 90 eventos entre los pacientes tratados con icosapento de etílico.

Utilizando el modelo de regresión binomial negativa, hubo una reducción significativa del 36 % en los eventos totales (primeros y posteriores) (RR, 0,64; IC del 95 %, 0,47-0,86; P = 0,003) entre los pacientes tratados con icosapento de etilo versus placebo.

El icosapento de etilo también resultó en una reducción significativa del 36 % en los primeros eventos (HR, 0,64; IC del 95 %, 0,49–0,85; P = 0,002) y una reducción significativa del 40 % en los segundos eventos (HR, 0,60; IC del 95 %, 0,24- 1,51; P = 0,28)[14].

CONCLUSIONES

Tanto los datos del análisis inicial del estudio REDUCE-IT como los resultados de los múltiples análisis en diferentes subgrupos de población que se han llevado a cabo después, han demostrado los beneficios cardiovasculares del icosapento de etilo en pacientes con alto riesgo CV en tratamiento óptimo con estatinas. El icosapento de etilo abre una nueva e importante vía de reducción del riesgo cardiovascular residual, más allá de las cifras de colesterol LDL. El estudio REDUCE-IT y todos los subestudios presentados suponen un cambio de guión en la prevención CV, haciendo especial énfasis en el riesgo residual, más allá de las cifras de colesterol LDL, y teniendo el nivel de TG como un marcador subrogado de dicho riesgo residual. Los beneficios de IPE no son solo la reducción de TG, tiene un efecto multifactorial sobre la trombosis, la estabilización de la placa de ateroma y la inflamación que llevan a lograr resultados nunca vistos en pacientes de alto riesgo CV con un tratamiento previo optimizado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brinton EA, Mason RP. Prescription omega-3 fatty acid products containing highly purified eicosapentaenoic acid (EPA). Lipids Health Dis. 2017 31;16:23.
2. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2019;380:11–22.
3. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al; REDUCE-IT Investigators. Effects of Icosapent Ethyl on Total Ischemic Events: From REDUCE-IT. J Am Coll Cardiol. 2019;73:2791-2802.
4. Doi T, Langsted A, Nordestgaard BG. A possible explanation for the contrasting results of REDUCE-IT vs. STRENGTH: cohort study mimicking trial designs. Eur Heart J. 2021;42:4807-4817.
5. Boden WE, Bhatt DL, Toth PP, et al. Profound reductions in first and total cardiovascular events with icosapent ethyl in the REDUCE-IT trial: why these results usher in a new era in dyslipidaemia therapeutics. Eur Heart J. 2020;41:2304-2312.

6. Nelson JR, Budoff MJ, Wani OR, et al. EPA's pleiotropic mechanisms of action a narrative review. Postgrad Med. 2021;133:651-664.

7. Kastelein JJP, Stroes ESG. FISHing for the Miracle of Eicosapentaenoic Acid. N Engl J Med. 2019;380:89-90.

8. Peterson BE, Bhatt DL, Steg PG, et al; REDUCE-IT Investigators. Reduction in Revascularization With Icosapent Ethyl: Insights From REDUCE-IT Revascularization Analyses. Circulation. 2021;143:33-44.

9. Gaba P, Bhatt DL, Steg PG, et al; REDUCE-IT Investigators. Prevention of Cardiovascular Events and Mortality With Icosapent Ethyl in Patients With Prior Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2022;79:1660-1671.

10. Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. Eur Heart J. 2020;41:3925-3932.

12. Watanabe T, Ando K, Daidoji H, et al; CHERRY study investigators. A randomized controlled trial of eicosapentaenoic acid in patients with coronary heart disease on statins. J Cardiol. 2017;70:537-544.

13. Watanabe T, Ando K, Daidoji H, et al; CHERRY study investigators. A randomized controlled trial of eicosapentaenoic acid in patients with coronary heart disease on statins. J Cardiol. 2017;70:537-544.

14. Majithia A, Bhatt DL, Friedman AN, et al. Benefits of Icosapent Ethyl Across the Range of Kidney Function in Patients With Established Cardiovascular Disease or Diabetes: REDUCE-IT RENAL. Circulation. 2021;144:1750-1759.

15. Bhatt DL, Steg G, Miller M, et al. Reducciones en el accidente cerebrovascular isquémico con icosapent etil: conocimientos de REDUCE-IT. ISC 2021, virtual.

6. Evidencia disponible del inclisirán en el tratamiento de los pacientes con enfermedad cardiovascular

Lorenzo Fácila Rubio.
Servicio de Cardiología. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

INTRODUCCIÓN

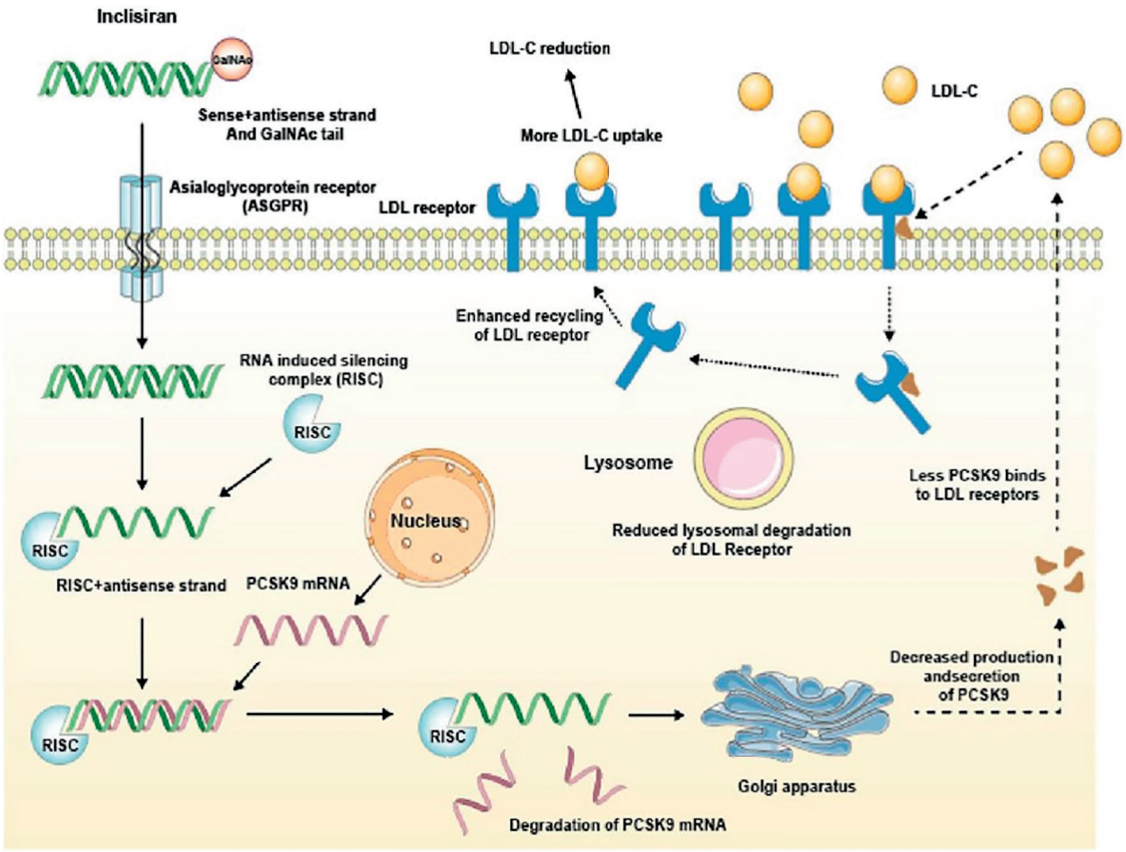
En los últimos años, la molécula proproteina convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) ha ganado mucha atención como objetivo principal para reducir los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en los pacientes[1]. La PCSK9 es una proteína que regula la degradación de los receptores LDL en la superficie de las células hepáticas, lo que afecta al aclaramiento de éste de la sangre, se une a los receptores de LDL y promueve su degradación en lisosomas, reduciendo así el número de receptores de LDL disponibles para eliminar el colesterol LDL (cLDL) de la sangre. Por lo tanto, su inhibición puede aumentar la expresión de los receptores de LDL y reducir los niveles de cLDL[2]. Actualmente, la investigación y desarrollo de medicamentos dirigidos a PCSK9 reduce la unión de PCSK9 al receptor de LDL. Hay dos tipos principales de medicamentos que pueden lograr este objetivo: anticuerpos monoclonales y pequeños ARN de interferencia (siRNA). Los anticuerpos monoclonales (evolocumab y alirocumab) son proteínas que pueden unirse a PCSK9 y bloquear su interacción con los receptores de LDL[3]. Los siRNA son ácidos nucleicos cortos que pueden silenciar la expresión del gen PCSK9 en las células hepáticas inhibiendo la expresión y secreción de PCSK9[4,5]. El efecto reductor de lípidos de los primeros es muy efectivo, reduciendo significativamente los niveles cLDL y los eventos cardiovasculares en pacientes con dislipidemia,[3,6,7,8] y también el riesgo de cualquier accidente cerebrovascular y accidente cerebrovascular isquémico sin aumentar el accidente cerebrovascular hemorrágico[9].

Más recientemente se ha desarrollado y llegado a nuestro arsenal terapéutico el primer siRNA. Inclisirán ha sido aprobado para el tratamiento de la hipercolesterolemia o la dislipidemia mixta, así como para los pacientes con enfermedad cardiovascular arteriosclerótica (EVA) o hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HeFH) que necesitan una mayor reducción de los niveles de cLDL[10]. Sin embargo, siguen existiendo algunos problemas y desafíos para inclisirán, como su efecto en la diabetes tipo 2, sus resultados a largo plazo, su asequibilidad y disponibilidad, y su combinación con otros medicamentos. Además, es necesario aclarar los mecanismos moleculares y las vías de la reducción de cLDL mediada por inclisirán, la protección cardiovascular, y el desarrollo de nuevos medicamentos y siRNA para el metabolismo de lípidos o las enfermedades cardiovasculares puede ofrecer nuevas oportunidades para la medicina personalizada y de precisión. Teniendo en cuenta el importante valor de inclisirán como un nuevo medicamento de siRNA en la terapia de reducción de lípidos, revisamos la literatura reciente sobre la evidencia científica, describiendo su mecanismo de acción, farmacodinámica y evaluación de la seguridad para proporcionar una visión general completa de las ventajas y los problemas existentes de inclisirán, y para ofrecer referencia para su posición en la terapia de reducción de lípidos.

MECANISMO DE ACCIÓN

Inclisirán se adhiere específicamente a una molécula de azúcar llamada n-acetilgalactosamina (GalNAc) y al receptor de asialoglicoproteína (ASGPR) en las membranas de las células hepáticas. Una vez dentro de las células hepáticas, se une a un complejo proteico llamado complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC). Este complejo reconoce y corta el ARNm objetivo utilizando una cadena guía de siRNA. Al mismo tiempo, se une al ARNm que codifica la proteína PCSK9 mediada por la cadena antisentido, lo que lleva a una disminución en la producción de proteína PCSK9. La PCSK9 es una proteína que regula la expresión de los receptores de LDL en la superficie de las células hepáticas, uniéndose a estos y promoviendo su degradación en los lisosomas, lo que reduce la cantidad de receptores de LDL disponibles para eliminar el cLDL de la sangre. Por lo tanto, al reducir la producción de PCSK9, inclisirán puede mejorar la expresión de los receptores de LDL y reducir los niveles de cLDL.

FIGURA 1: MECANISMO DE ACCIÓN DE INCLISIRÁN. COLA DE GALNAC, COLA DE N-ACETILGALACTOSAMINA; RISC, COMPLEJO DE SILENCIAMIENTO INDUCIDO POR ARN; PCSK9, PROPROTEIN CONVERTASA SUBTILISINA/KEXINA TIPO 9.

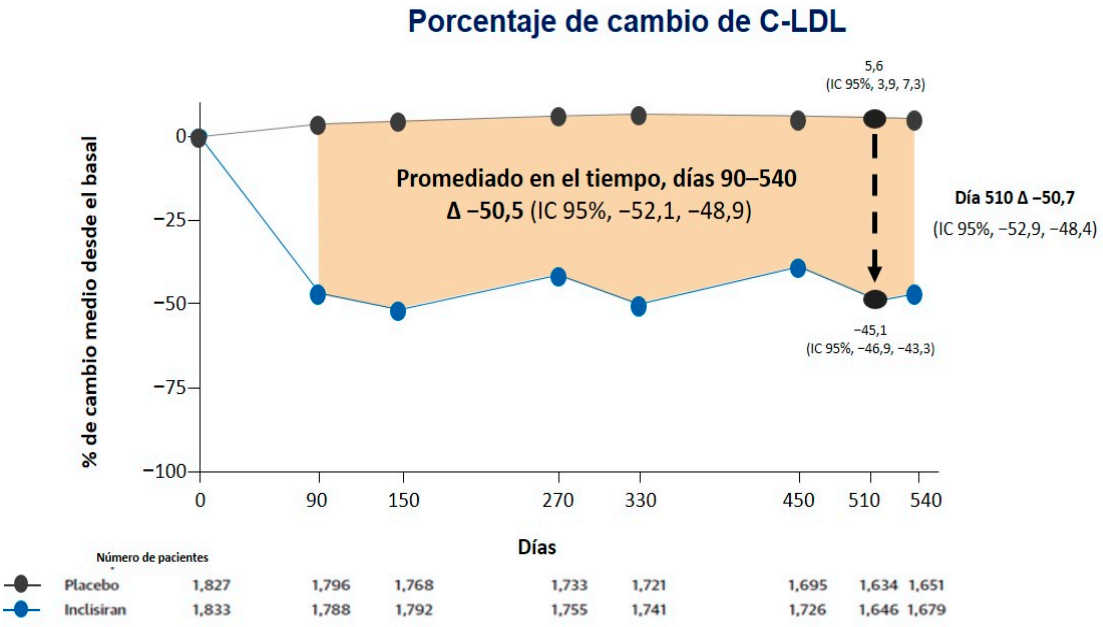


EFICACIA DE INCLISIRÁN

El ensayo ORION-1 (501 pacientes, asignados al azar a una dosis única de placebo o 200, 300 o 500 mg de inclisirán, o dos dosis de placebo o 100, 200 o 300 mg de inclisirán [días 1 y 90]) reveló una reducción máxima en el cLDL de -41,9% (500 mg una dosis) o -52,6% (300 mg dos dosis) a los 180 días. De hecho, a una dosis de 300/500 mg, inclisirán fue capaz de promover una reducción estadísticamente significativa en el no-HDL-C, los triglicéridos, la apolipoproteína B y la lipoproteína (a)[11].

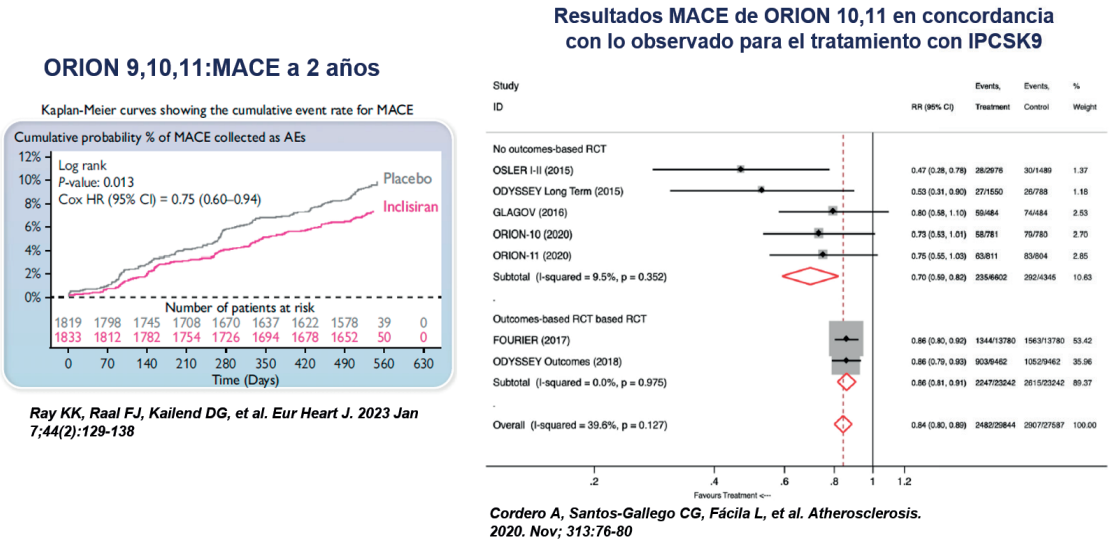
El ensayo ORION-3[12], es el brazo de extensión del estudio ORION-1, proporcionando información sobre la gestión a largo plazo (hasta 4 años) de niveles de lípidos con inclisirán. Incluyó a 382 pacientes divididos en dos grupos: uno con inclisirán solo (300 mg cada 180 días hasta 4 años) y el otro con evolocumab 140 mg cada 14 días hasta el día 336, luego inclisirán 300 mg cada 180 días hasta 4 años demostrándose una reducción porcentual media del 44,2% de cLDL y sobre todo demostró tener un perfil de seguridad a 5 años (ORION 1+ORION 3) comparable a placebo. Los ensayos ORION-10 y ORION-11 fueron estudios de fase III realizados para evaluar el cambio porcentual en el cLDL en el seguimiento de 540 días en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ORION-10, N=1561) y pacientes con EVA, o un equivalente de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ORION-11, N= 1617), respectivamente[13]. Inclisirán 284 mg o placebo se administraron por vía subcutánea el día 1, el día 90 y luego cada 6 meses hasta el final del seguimiento, reduciéndose el cLDL en un 52,3% (ORION-10) y un 49,9% (ORION-11) a los 510 días. Estos resultados fueron consistentes durante todo el seguimiento y no se encontraron diferencias en cuanto a la incidencia de eventos adversos graves, siendo analizados en conjunto con ORION 9 y demostrando una reducción mantenida de cLDL de un 50,5%[14] (Figura 2).

FIGURA 2: EFICACIA DE INCLISIRÁN EN REDUCCIÓN DE C-LDL



Aunque se realizó un análisis exploratorio formal con el fin de evaluar el impacto de inclisirán en los eventos cardiovasculares mayores (MACE), no se pudo realizar un análisis definitivo, debido al pequeño número de eventos.[13] Posteriormente, un metaanálisis demostró que estas reducciones significativas en los niveles de cLDL y PCSK-9 en pacientes tratados con inclisirán en comparación con el control en pacientes del ORION 9,10 y 11 obtenidos en los ensayos individuales, no concuerdan con una disminución significativa en los episodios isquémicos cardiovasculares[15]. No obstante más recientemente se ha publicado un análisis preespecificado de MACE con los ensayos clínicos ORION 9,10 y 11 que demuestran una reducción significativa de dichos eventos a 2 años de seguimiento (HR 0,75 (0,60-0,94), p=0,013) (Figura 3). En este sentido los resultados de Cordero et al, demuestran en un metaanálisis que incluyó 57.431 pacientes; 1592 tratados con inclisirán una predicción de eventos MACE significativo en línea con los pivotales de alirocumab y evolocumab (Figura 3)[16].

FIGURA 3: EFICACIA DE INCLISIRÁN EN REDUCCIÓN DE EPISODIOS CARDIOVASCULARES (DATOS INDIRECTOS).



El ensayo ORION-4 que incluye a 15000 pacientes mayores de 55 años tratados con estatinas y con al menos uno de los siguientes criterios: infarto de miocardio previo, accidente cerebrovascular isquémico o enfermedad arterial periférica evaluará la ocurrencia en 5 años de p-MACE (muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico fatal o no fatal, revascularización coronaria urgente) como criterio de valoración principal, y el compuesto de muerte por enfermedad coronaria o infarto de miocardio, o muerte cardiovascular como resultados secundarios[17]. Actualmente se están reclutando pacientes y los resultados preliminares se obtendrían en diciembre de 2024 o antes, dependiendo de cuándo se cumplen los criterios de valoración. En este sentido VICTORION-2 PREVENT , con una población similar a ORION 4, llevado a cabo en 50 países, tendrá como objetivo el 3P-MACE (muerte por enfermedad cardiovascular, IM no fatal, ictus isquémico no fatal) esperándose resultados en 2027[18].

INCLISIRÁN EN HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

La inhibición de PCSK9 es un punto clave también en el manejo de pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF): el reciclaje de LDL-R es crucial en condiciones donde la mayoría de los receptores no están disponibles debido a la genética. Inclisirán puede desempeñar un papel adicional en este contexto. Cuatro pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica (HoFH) recibieron 300 mg de inclisirán además de estatinas de alta intensidad y ezetimiba en el ensayo de fase II ORION-2 y la transducción de PCSK9 fue persistentemente reducida[19].

El ensayo de fase III ORION-5 es un estudio en curso que incluirá a 45 pacientes con HoFH tratados con inclisirán 300 mg en los días 1 y 90 versus placebo: los resultados intentarán proporcionar más conocimientos sobre el tratamiento farmacológico de esta rara enfermedad[20]. En cuanto a la hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HeFH), se realizó un ensayo clínico de fase III (ORION-9) donde participaron 482 pacientes con HeHF, que fueron asignados aleatoriamente a inclisirán (300 mg) o placebo: inclisirán fue capaz de promover un 47,9% reducción del C-LDL versus placebo, con eventos adversos similares[21].

El ORION-8, es decir, la extensión de los estudios ORION 9, 10 y 11 brindará más información sobre los efectos a largo plazo (hasta tres años) en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica y/o FH.[22]

CONCLUSIONES

Los resultados de los ensayos clínicos publicados hasta ahora confirman la eficacia de inclisirán para reducir el cLDL de una manera sostenida y que parece que, según análisis indirectos (con evidencia científica limitada) va asociada a una reducción de los episodios cardiovasculares a largo plazo. Sin embargo, incluso con la terapia hipolipemiante todavía existen algunos riesgos residuales considerables de enfermedad cardiovascular. Se considera que estos riesgos son causados por disglucemia, hipertensión, estado procoagulante e inflamación. Estos son factores que pueden alterar la función endotelial y promover el desarrollo de aterosclerosis. En los últimos años han surgido hallazgos clínicos relacionados con los lípidos y, como resultado, las guías consensuadas para el manejo de los lípidos han propuesto objetivos de control más bajos del cLDL. Estas directrices se basan en la evidencia de que niveles más bajos de cLDL pueden reducir el riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad en pacientes con dislipidemia. El control de los lípidos estaba cambiando gradualmente de "menos es mejor" a "menos por más tiempo". Esto significa que lograr y mantener niveles bajos de cLDL durante un largo período de tiempo es más importante que las fluctuaciones a corto plazo.[23] Es por ello por lo que la posología de este fármaco (la baja frecuencia del tratamiento con inclisirán podría mejorar el cumplimiento de los pacientes y reducir significativamente la incidencia de complicaciones, lo que puede proporcionar una solución futura necesaria para el tratamiento para reducir el cLDL), y la estabilidad de su eficacia es un plus para lo que actualmente tenemos.

En este sentido, inclisirán ha sido aprobado en nuestro medio para los pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar y no familiar) o dislipidemia mixta, como adyuvante de la dieta, en combinación con una estatina y/o otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que no consiguen alcanzar los objetivos decLDL con la dosis máxima de una estatina o, solo o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que son intolerantes a las estatinas, o están contraindicadas. Sin embargo, la financiación el sistema nacional de salud se permite en los pacientes con EVA o HF heterocigótica tratados con estatinas y c-LDL> 100 mg/dl, o intolerantes o contraindicación a éstas.

BIBLIOGRAFÍA

1. German CA, Shapiro MD. Small Interfering RNA Therapeutic Inclisirán: A New Approach to Targeting PCSK9. BioDrugs. 2020 34:1-9.
2. Tibolla G., Norata G. D., Artali R., et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (pcsk9): from structure-function relation to therapeutic inhibition. Nutr. Metab. Cardiovasc Dis 2021; 21: 835–843.
3. Stroes E., Colquhoun D., Sullivan D., et al. Anti-pcsk9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the gauss-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. J. Am. Coll. Cardiol. 2014;63: 2541–2548
4. Reyes-Soffer G, Pavlyha M, Ngai C, et al. Effects of PCSK9 Inhibition With Alirocumab on Lipoprotein Metabolism in Healthy Humans. Circulation. 2017 Jan 24;135:352-362.
5. Fitzgerald K., White S., Borodovsky A, et al. A highly durable rnai therapeutic inhibitor of pcsk9. N. Engl. J. Med 2017; 376:41–51.

6. Robinson J. G., Williams K. J., Gidding S, et al. Eradicating the burden of atherosclerotic cardiovascular disease by lowering apolipoprotein b lipoproteins earlier in life. J. Am. Heart Assoc 2018. 7, e9778.
7. Sabatine M. S., Giugliano R. P., Keech A. C., et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N. Engl. J. Med 2017;376: 1713–1722.
8. Diaz R., Li Q. H., Bhatt D. L. G., et al. Intensity of statin treatment after acute coronary syndrome, residual risk, and its modification by alirocumab: insights from the odyssey outcomes trial. Eur. J. Prev. Cardiol 2021; 28, 33–43.
9. Jukema J. W., Zijlstra L. E., Bhatt D. L., et al. Effect of alirocumab on stroke in odyssey outcomes. Circulation 2019; 140: 2054–2062.
10. Khvorova A. Oligonucleotide Therapeutics - A New Class of Cholesterol-Lowering Drugs. N Engl J Med. 2017;376:4-7.
11. K.K. Ray, U. Landmesser, L.A. Leiter, D. et al, Inclisirán in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol, New Engl. J. Med 2017;376:1430–1440.
12. Ray KK, Troquay RPT, Visseren FLJ, et al. Long-term efficacy and safety of inclisirán in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2023;11:109-119.
13. K.K. Ray, R.S. Wright, D. Kallend, W, ORION-10 and ORION-11 investigators. two phase 3 trials of inclisirán in patients with elevated LDL cholesterol, New Engl. J. Med 2020; 382:1507–1519.
14. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, et al; ORION Phase III Investigators. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisirán Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. J Am Coll Cardiol. 2021;77:1182-1193.
15. Asbeutah AAA, Asbeutah SA, Abu-Assi MA. A Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes in Patients With Hypercholesterolemia Treated With Inclisirán. Am J Cardiol. 2020;128:218-219.
16. Cordero A, Santos-Gallego CG, Fácila L, et añ. Estimation of the major cardiovascular events prevention with Inclisirán. Atherosclerosis. 2020 Nov;313:76-80.
17. A Randomized Trial Assessing the Effects of Inclisirán on Clinical Outcomes Among People With Cardiovascular Disease (ORION-4). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03705234. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03705234 (Accessed 30 January 2024).
18. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05030428. (https://clinicaltrials.gov/study/NCT05030428, Accessed 30 January 2024.
19. Hovingh GK, Lepor NE, Kallend D, et al. Inclisirán Durably Lowers Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Expression in Homozygous Familial Hypercholesterolemia: The ORION-2 Pilot Study. Circulation. 2020;141:1829-1831.
20. A Study of Inclisirán in Participants With Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) (ORION-5). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03851705. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03851705 (Accessed 30 January 2024.
21 Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al; ORION-9 Investigators. Inclisirán for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2020; 382:1520-1530.
22. Trial to Assess the Effect of Long Term Dosing of Inclisirán in Subjects With High CV Risk and Elevated LDL-C (ORION-8). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03814187.https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03814187 consulted on January 30th 2024.
23. Ray K. K., Troquay R., Visseren F., et al. Long-term efficacy and safety of inclisirán in patients with high cardiovascular risk and elevated ldl cholesterol (orion-3): results from the 4-year open-label extension of the orion-1 trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2023;11:109–119.

7. Nuevas terapias emergentes en el manejo lipídico

Enrique Santas Olmeda
Servicio de Cardiologia.
Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA. Universitat de València

RESUMEN

El tratamiento hipolipemiante está viviendo una auténtica revolución. El progresivo conocimiento de las vías metabólicas implicadas en la síntesis de las lipoproteínas y los grandes avances en biotecnología a lo largo de los últimos años han permitido desarrollar terapias altamente específicas dirigidas a inhibir la transcripción de proteínas básicas en el metabolismo lipídico, como la PCSK9, la ANGPTL3, la apolipoproteína C-III o la apolipoproteína (a), entre otras. La tecnología orientada a bloquear la transcripción del ARN mensajero de estas proteínas permite lograr muy importantes reducciones en las lipoproteínas plasmáticas, con cómodas pautas de administración, incluso semestrales. Sin embargo, el beneficio cardiovascular de estos nuevos fármacos no ha sido demostrado aún, y diversos ensayos clínicos están evaluando si estos nuevos agentes terapéuticos conseguirán reducir eventos cardiovasculares de forma adicional a los tratamientos actualmente establecidos.

1. INTRODUCCIÓN

Los fármacos hipolipemiantes tradicionales clásicamente actúan como inhibidores enzimáticos, como por ejemplo las estatinas, que actúan inhibiendo la hidroximetil glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, una enzima responsable de la conversión de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril CoA a mevalonato en la síntesis hepática de colesterol, o bloqueando el mecanismo de acción de proteínas implicadas en el metabolismo lipídico, como es el que caso de ezetimiba que actúa inhibiendo la Niemann-Pick C1-like protein 1 (NPC1L1), una proteína transmembrana implicada en la absorción intestinal de colesterol. Otros fármacos, como los fibratos tienen mecanismos de acción complejos, actuando como agonistas de los peroxisome proliferator activated receptor-alfa (PPAR-α), que entre otros mecanismos estimulan la actividad de la lipoprotein lipasa, reduciendo la síntesis de triglicéridos (TG) y aumentan la síntesis de apolipoproteínas, como la apo-A1 o la Apo-AII, aumentando ligeramente el colesterol de alta densidad (c-HDL). Estos tratamientos han demostrado su eficacia en el metabolismo lipídico y actualmente las estatinas son la piedra angular del tratamiento hipolipemiante, con un reconocido impacto en prevención de eventos cardiovasculares (CV) de los pacientes tanto en prevención CV primaria como secundaria[1-3]. Sin embargo, estos fármacos clásicos tienen limitaciones: son de administración oral diaria, lo que sin duda limita la adherencia terapéutica; pueden generar efectos secundarios no deseados dada su relativa inespecificidad y su posible acción a otros niveles; y pese a ellos existe un considerable riesgo CV residual en práctica clínica. Además, otras potenciales dianas terapéuticas dadas sus particulares características no son subsidiarias de este tipo de fármacos, como ocurre con la lipoproteína (a) (Lp[a]),

la apolipoproteina CIII (apoCIII) o la angiopoietin-related protein 3 (ANGPTL3). En la última década hemos vivido la implantación en práctica clínica de terapias consistentes en anticuerpos monoclonales dirigidos a determinadas proteínas objetivo que son claves en el metabolismo lipídico, como la proproteinconvertasa subtilisinakexina tipo 9 (PCSK9). Fármacos como alirocumab o evolocumab han demostrado una gran eficacia en reducir los valores plasmáticos de colesterol de baja densidad (cLDL) y han supuesto un importante avance en el tratamiento hipolipemiante y en la prevención CV, como se ha revisado en otros capítulos de este monográfico[3-5]. Sin embargo, para otras proteínas con concentraciones plasmáticas abundantes, como la apolipoproteína (a) (apo[a]) se precisarían elevadas dosis de anticuerpos monoclonales, con implicaciones en costes y seguridad. La administración es quincenal o incluso mensual, lo que mejora sin duda la adherencia, pero precisan de estas dosis periódicas de forma crónica. Además, únicamente proteínas extracelulares pueden ser objetivo terapéutico con estos tratamientos. Estos aspectos y otros derivados de sus costes y mantenimiento han llevado a que se mantenga la investigación y la aplicación al metabolismo lipídico de los importantes avances que se están desarrollando en biotecnología a lo largo de los últimos años, fundamentalmente en las terapias dirigidas al ARN mensajero (ARNm)[1,6].

2. TRATAMIENTOS DIRIGIDOS AL ARN MENSAJERO

Un enfoque terapéutico novedoso en medicina cardiovascular son los tratamientos altamente específicos dirigidos a bloquear la síntesis de una proteína concreta. Estos fármacos se administran de forma parenteral, son captados por el hepatocito, cruzan la membrana celular alcanzando el citoplasma donde se unen de forma específica a una región complementaria del ARNm iniciando la degradación de este y por tanto impidiendo la transcripción y síntesis de la proteína objetivo[1,6-8]. Este enfoque terapéutico tiene potenciales ventajas:ya que se dirige de forma altamente específica al hepatocito bloqueando de forma intracelular la síntesis de una proteína concreta, minimizando así los efectos secundarios y teniendo un impacto muy importante en su eficacia. Además, los intervalos de administración son mucho más prolongados, llegando a ser incluso semestrales. Sin embargo, durante años esta tecnología ha tenido importantes desafíos, como por ejemplo asegurar la llegada del fármaco al compartimento intracelular del hepatocito, llegando a emplearse dosis elevadas que podían generar importantes reacciones locales en su lugar de administración. Un avance tecnológico muy importante ha sido el desarrollo de sistemas que permiten la captación selectiva del fármaco por el hepatocito como la conjunción del fármaco con ligandos específicos, nanoparticulas o incluso vectores virales. En la actualidad, la forma más común y la que ha permitido desarrollar la farmacocinética de esta nueva tecnología ha sido la adición al fármaco de un ligando de monosacáridos, la N-Acetilgalactosamina (GalNAc). Este ligando se une a un receptor altamente expresado en los hepatocitos y que solo se expresa mínimamente en células extrahepáticas. Esta unión lleva a la endocitosis del fármaco y su llegada al citoplasma del hepatocito para ejercer su mecanismo de acción. Este avance farmacocinético ha permitido reducir las dosis de los fármacos empleadas y que sean altamente específicos, minimizando efectos secundarios[1,9].

Hay dos tipos de terapias dirigidas al ARNm. Los oligonucleótidos antisentido (ASOs) y los ARN de interferencia (ARNi). Los ASOs son una cadena de fragmentos cortos de 15 a 30 nucleótidos, cuya secuencia es complementaria a la del ARNm específico. Se administran por vía subcutánea y se internalizan en el citoplasma del hepatocito, donde bloquean la transcripción de una determinada proteína. Los ARNi son fragmentos de doble cadena de ARN que también se administran por vía subcutánea y a través de un ligando específico alcanzan el citoplasma del hepatocito. Los ARNi están diseñados para que su cadena antisentido sea complementaria de una específica secuencia del

ARNm objetivo mediante la formación de complejos silenciadores inducidos por ARN o RISC. Una vez incluido en el complejo RISC, el ARNm se escinde. De esta manera, una vez se produzca la unión entre el ARNi y el ARNm, el ARNm se escinde por la mitad gracias al complejo RISC. El principal componente del complejo RISC son proteínas de la familia argonauta, que se encargan de la escisión del ARNm. Como resultado se produce la degradación por enzimas celulares de los fragmentos resultantes. La cadena antisentido permanece sin degradar en el citoplasma pudiendo unirse y degradando más cadenas de ARNm durante periodos prolongados de tiempo, lo que explica la larga vida media de los ARNi[1,6,7]. En la actualidad varias moléculas de ARNi y ASOs están en investigación para la inhibición de la síntesis de proteínas clave en el metabolismo lipídico, como la PCSK9 o la apo(a), y el desarrollo de esta tecnología es vertiginoso. Fármacos como inclisirán, un ARNi dirigido a la degradación intracelular de PCSK9, ya está comercializado para su uso en práctica clínica en nuestro medio. Incluso algo que parecía muy difícil de conseguir, como es el desarrollo de fármacos orales dirigidos al ARNm están en desarrollo. Por ejemplo, un oligonucleótido antisentido dirigido a PCSK9, modificado para mantener una adecuada permeabilidad intestinal, estabilidad en plasma y selectividad por el hepatocito ha iniciado programa de investigación clínica en humanos y en los próximos años tendremos resultados sobre su eficacia y seguridad[10].

3. TRATAMIENTOS DIRIGIDOS LA EDICIÓN GÉNICA

En el apartado anterior se han revisado los potenciales beneficios de las nuevas terapias dirigidas al ARNm. Sin embargo, pese a los importantes avances en medicina de precisión y en su farmacocinética todavía son necesarias administraciones repetidas de un fármaco para lograr la supresión de la expresión de un gen considerado patológico o deletéreo, para tratamientos que son crónicos, incluso de por vida. A su vez, y pese al gran número de tratamientos ya disponibles para reducir el cLDL, todavía muchos pacientes están fuera de objetivos en práctica clínica, por factores entre los que sin duda están la falta de adherencia terapéutica o la falta de accesibilidad a los tratamientos. Un paso más en el avance de la biotecnología y la medicina de precisión es la implementación de terapias dirigidas a la edición génica. La edición génica in vivo es un nuevo abordaje terapéutico dirigido a realizar modificaciones en el ADN para de forma permanente modificar la expresión hepática de un determinado gen. En los últimos años se ha experimentado un enorme avance en estudios básicos sobre el desarrollo de terapias dirigidas a la edición génica. La terapia CRISP-Cas9 (del inglés, clustered regularly interspaced short-palindromic repeat-associated protein-9) permite la modificación de una secuencia especifica de bases de nucleótidos, a través de una cadena guía de ARN que reconoce un locus del ADN objetivo y la nucleasa Cas9 que permite adherirse a la secuencia objetivo del ADN[11]. En el campo de la lipidologia esta tecnología ha llegado ya a la fase de ensayos clínicos en humanos, dirigida a la edición génica de PCSK9.

VERVE-101 es una terapia de edición génica que utiliza una cadena de ARNm para introducir un único cambio de bases de nucléotidos A/T a G/C en el gen PCSK9. Se compone de dos sustancias: 1) una guía de ARN contenida en una nanopartícula lipídica GalNac, para dirigir la molécula al interior del hepatocito de forma altamente selectiva, y una vez liberada en el citosol esta cadena apunta a un sitio donante de empalme en la unión del exón 1 y el intrón 1 del gen PCSK9; y (2) ARN mensajero que codifica la versión 8.8m del editor de bases de adenina, una proteína editora de bases que comprende un dominio CRISP-Cas9 fusionado con un TadA (dominio

protómero de adenina desaminasa) ingenierizado. Esta proteína realiza un cambio de nucleótido, generando una mutación de pérdida de función y silenciando permanentemente la expresión de la proteína. Se administra en una única infusión por vía intravenosa en forma de nanopartículas lipídicas encapsuladas. En un estudio realizado en primates, una única infusión de este fármaco fue bien tolerada y redujo los valores de c-LDL hasta en un 69% a los 476 días de la dosis[12]. Estos prometedores resultados han motivado el inicio de un ensayo fase 1 con VERVE-101 en humanos. En los próximos años conoceremos más resultados sobre los resultados en pacientes con hiperlipidemia o enfermedad CV establecida de este novedoso e innovador enfoque terapéutico de edición génica.

4. LÍNEAS DE TRATAMIENTO CON LAS NUEVAS TERAPIAS HIPOLIPEMIANTES

4.1. Tratamientos dirigidos a PCSK9

La PCSK9 es una proteína que regula los receptores LDL en la superficie de las células hepáticas, promoviendo su degradación y por tanto reduciendo así el número de receptores de LDL disponibles para disminuir las concentraciones plasmáticas de cLDL. Por lo tanto, su inhibición aumenta la expresión de los receptores de LDL en la superficie de los hepatocitos y permite reducir los niveles plasmáticos de cLDL. La presencia de valores muy bajos de cLDL y el hallazgo de un menor riesgo de eventos CV en personas portadoras de variantes genéticas de pérdida de función en PCSK9 llevó al desarrollo farmacológico de inhibición o bloqueo de esta proteína para reducir cLDL y potencialmente el riesgo CV[13]. Los anticuerpos monoclonales dirigidos a PCKS9 son ya tratamientos establecidos para reducir cLDL en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica y/o hipercolesterolemia familiar heterocigótica, siendo capaces de lograr reducciones de hasta el 60% del cLDL y reducir el riesgo de eventos CV en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida[3-5]. Tanto alirocumab como evolocumab tienen un excelente perfil de seguridad, sin embargo, precisan de administraciones subcutáneas repetidas, en pauta quincenal o mensual y los costes son elevados. Para evitar las limitaciones inherentes a estos fármacos inyectables, están en desarrollo nuevas terapias dirigidas a PCSK9. Clásicamente la interacción PCSK9-receptor de LDL había sido difícilmente abordable mediante la farmacología oral. Los péptidos macrocíclicos son fármacos orales que permiten interactuar con gran afinidad sobre proteínas de forma similar a un anticuerpo monoclonal. La molécula más avanzada es un fármaco frente a PCSK9, el MK-0616, que ha mostrado en ensayos clínicos en fase 2 una eficacia similar a los anticuerpos monoclonales frente a PCSK9 con un excelente perfil de seguridad[14-15]. Esta molécula tiene ya en curso un completo programa de investigación en pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida o hipercolesterolemia familiar heterocigótica, el CORALreef, que incluye también un ensayo clínico de eventos cardiovasculares, el CORALreef Outcomes (TIMI 77; NCT060087569), iniciado en 2023[10]. Por tanto, en los próximos años conoceremos si estos fármacos orales pueden ser una alternativa a ya establecidos anticuerpos monoclonales.

Las características de PCSK9 convierten a esta proteína en un objetivo terapéutico ideal para la tecnología dirigida al ARNm, dirigida a inhibir la síntesis de la proteina. Inclisirán ha sido el primer ARNi-GalNAc que ha llegado a la práctica clínica, actuando intracelularmente en el hepatocito degradando el ARNm de PCSK9, resultado en inhibición de la síntesis de la proteína. En otro capítulo de este monográfico se revisan extensamente las características de este fármaco y su evidencia científica. En la actualidad dos grandes ensayos clínicos fase 3, ORION-4 (NCT03705234) y VICTORION-2 PREVENT (NCT05030428) están evaluando si inclisirán añadido al tratamiento hipolipemiante oral con estatinas es capaz de reducir los eventos CV en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, ictus o enfermedad arterial periférica (Tabla 1).

TABLA 1: ENSAYOS CLÍNICOS EN FASE 3 EN MARCHA CON EL OBJETIVO DE DEMOSTRAR LA REDUCCIÓN DE EVENTOS CARDIOVASCULARES CON LAS NUEVAS TERAPIAS HIPOLIPEMIANTES.

Tratamiento	Objetivo terapéutico	Ensayo clínico	Población del estudio	Objetivo primario	Año estimado de finalización del ensayo
Inclisirán (ARNi)	PCSK9	ORION-4 (NCT03705234)	Pacientes con antecedente de: IM, ictus, revascularización periférica o reparación aorta	MACE 4 puntos: - Muerte CV - IM - Ictus - Revascularización urgente	2026
		VICTORION-2 PREVENT (NCT05030428)	Pacientes con c-LDL>70 mg/dl pese a estatinas de alta intensidad y antecedentes de IM, ictus o arteriopatía periférica sintomática	MACE 3 puntos: - Muerte CV - IM no fatal - Ictus	2027
MK-0616 (péptido macrocíclico oral)		CORALreef Outcomes (NCT06008756)	Pacientes con: - Antecedente de IM, ictus o revascularización periférica con c-LDL>70 mg/dl pese a estatinas de moderada o alta intensidad - Pacientes de >50 años con enfermedad aterosclerótica sintomática y c-LDL>90 mg/dl pese a estatinas de moderada-alta intensidad - Pacientes de >60 años con DM2 y enfermedad microvascular o albuminuria y c-LDL>90 mg/dl pese a estatinas de moderada-alta intensidad	MACE 5 puntos: - Muerte CV - IM - Ictus - Isquemia aguda periférica - Revascularización arterial urgente.	2029
Pelacarsén (ASO)	Lp(a)	Lp(a)HORIZON (NCT04023552)	Pacientes con Lp(a) >70 mg/dl y antecedente de IM, ictus o arteriopatia periférica sintomática	MACE 4 puntos: - Muerte CV - IM - Ictus .Revascularizacion coronaria urgente * En pacientes con Lp(a)>70 mg/dl y >90 mg/dl	2025
Olpasirán (ARNi)		OCEAN (a)-Outcomes (NCT05581303)	Pacientes con Lp(a)>80 mg/dl con antecedente de IAM o de revascularizacion coronaria con un factor de riesgo añadido	MACE 3 puntos. - Muerte CV . IM - Revascularización coronaria urgente	2026
Lepodisirán (ARNi)		ACCLAIM-Lp(a) (NCT06292013)	Pacientes con Lp(a)>70 mg/dl con uno de los siguientes: . Enfermedad aterosclerótica establecida con antecedente de evento o revascularización - >55 años con enfermedad coronaria documentada, estenosis carotidea o arteriopatia periférica; con hipercolesterolemia familiar; o con combinación de factores de riesgo CV.	MACE 4 puntos: - Muerte CV - IM - Ictus - Revascularización coronaria urgente	2029

ARNi: ARN de interferencia; ASO: oligonucleótidos antisentido; CV: cardiovascular; IM: infarto de miocardio; Lp(a): lipoproteína (a); MACE: eventos cardiovasculares mayores; PCSK9: proproteinconvertasa subtilisinakexina tipo 9.

Como se ha comentado previamente, un ASO oral dirigido a la degradación del ARN de PCSK9, el AZD0780, ha iniciado un ensayo clínico en fase 1 para establecer su seguridad y tolerabilidad en humanos (NCT05384262). Previamente, otros antinucleótidos antisentido como AZD0780 abandonaron su programa de investigación pese a buenos resultados iniciales, probablemente ante la competitividad de moléculas ya establecidas con excelente perfil de seguridad y eficacia como inclisirán.

Otra alternativa terapéutica en desarrollo es la vacunación frente a PCSK9. El objetivo es aumentar la respuesta inmunitaria frente a la proteína produciendo anticuerpos anti-PCSK9 de forma similar a una vacuna, probablemente precisando dosis de recuerdo cada cierto tiempo tras la primera dosis (por ej anual). TO4A es una vacuna anti-PCSK9 que ha completado ya un ensayo fase I en humanos. La reducción de cLDL fue modesta frente a placebo, pero aquellos pacientes con mayor carga de anticuerpos frente a PCSK9 alcanzaron hasta un 40% de reducción de cLDL frente a placebo, de forma inicialmente segura[16]. Esta molécula sigue en desarrollo para aumentar su eficacia y demostrar su posible utilidad. Otra molécula que actúa como vacuna frente a PCSK9 es VXX-401, que ha iniciado ya recientemente un programa de investigación en humanos.

PCSK9 también es la primera proteína del metabolismo lipídico sobre la que se ha desarrollado un fármaco de tecnología CRISP-Cas9, con el objetivo de silenciar la expresión del gen. En el reciente congreso de la American Heart Association en noviembre de 2023 se presentaron los resultados preliminares de un ensayo clínico con VERVE-101 (NCT05398029) destinado a evaluar la tolerancia y la seguridad de este fármaco de edición génica en 10 pacientes con hipercolesterolemia familiar, la mayoría de ellos con enfermedad CV, con un cLDL medio de 193 mg/dl. En este ensayo clínico abierto se evaluaron 4 dosis de VERVE-101 en una única infusión intravenosa. La reducción de cLDL fue dosis-dependiente, llegando al 55% de forma sostenida a los 180 días en el participante que recibió una dosis de 0,6 mg/kg. Las reducciones en los niveles de PCSK9 oscilaron entre el 47 y el 84%. Se registraron incrementos reversibles de transaminasas y 3 eventos adversos serios en 2 pacientes. Un paciente sufrió una parada cardiaca 5 semanas tras la infusión, considerada como no relacionada con la medicación a estudio, aunque el otro evento adverso fue un infarto agudo de miocardio el día después de la infusión con lo que potencialmente pudo haber una asociación, así como una taquicardia ventricular no sostenida más de 4 semanas después, en este caso sin aparente relación con VERVE-101[17]. Esta terapia representa un enorme avance en la farmacología cardiovascular y lipídica, pero son sin duda necesarios más datos acerca de su eficacia, su seguridad y las posibles consideraciones éticas de su uso. La compañía que desarrolla el fármaco recientemente ha comunicado que inicia programa de investigación en ensayos en fase 1 de VERVE-102, molécula similar a VERVE-101 que incorpora la tecnología GalNAc (NCT06164730).

Otra nueva molécula que puede suponer una alternativa a los anticuerpos monoclonales es lerodalcipeb. Lerodalcibep es una proteína de fusión recombinante que consiste en un dominio de unión anti-PCSK9 (adnectina) y albúmina. La adnectinas son proteínas de unión sintéticas, de pequeño tamaño, estables, y relativamente fáciles de producir. Se unen a la albúmina que permite su transporte y estabilidad plasmática. Sus características permiten una cadencia de administración subcutánea mensual. El fármaco circula por el plasma sin entrar en el hepatocito, actuando de forma similar a un anticuerpo monoclonal, bloqueando la interacción de la PCSK9 con el receptor de LDL. En el estudio LIBerate-HeFH, 300 mg mensuales de lerodalcibep redujeron hasta un 59% el cLDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar, de forma adicional al tratamiento con estatinas, con un excelente perfil de seguridad[18]. El rol de este fármaco en el contexto actual de tantas terapias eficaces dirigidas

a PCSK9 está por definir y futuros estudios deberán demostrar su eficacia en comparación a otras terapias. Por ejemplo, un ensayo fase 3 va a comparar la eficacia y seguridad de lerodalcibep frente a inclisirán en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular (NCT05004675).

4.2. Tratamientos dirigidos a la apolipoproteína (a)

La Lp(a) es una lipoproteína de unas características muy específicas, formada por la unión de la apo(a) a la apoB-100 de una molécula de características similares al cLDL en los hepatocitos. A diferencia de otras lipoproteínas, sus valores están determinados genéticamente en más del 90%, permaneciendo relativamente estables a lo largo de la vida. Un gran número de estudios epidemiológicos observacionales y de aleatorización mendeliana han sugerido una fuerte asociación causal entre valores elevados de Lp(a) y el riesgo de enfermedad vascular aterosclerótica, eventos CV o valvulopatía aórtica calcificada, siendo un inductor de aterosclerosis, inflamación vascular y protrombosis[19-21]. Valores elevados de Lp(a) se han asociado en numerosos estudios con el riesgo CV residual pese a la optimización del control de los factores de riesgo, incluyendo el tratamiento con estatinas. Esta evidencia ha situado a la Lp(a) como un potencial objetivo terapéutico, con la hipótesis de que reducir los valores de Lp(a) podría reducir los eventos CV. Sin embargo, las características de esta lipoproteína hacen que sea difícilmente abordable con los tratamientos actuales. Las estatinas no solo no reducen la Lp(a) sino que pueden aumentarla ligeramente. Los anticuerpos monoclonales dirigidos a PCSK9 reducen Lp(a) en un 20-25% aproximadamente, pero esa magnitud de descenso es muy improbable que pueda generar beneficio clínico en estudios dirigidos a ello. Las recomendaciones actuales en pacientes con Lp(a) elevada son de intensificar el control del resto de FRCV, pudiendo plantearse aféresis en pacientes con valores extremadamente elevados y eventos CV recurrentes, pero no es una técnica ampliamente disponible[19,20]. Se estima que para reducir de forma significativa eventos CV habría que reducir los valores absolutos de Lp(a) de forma importante, al menos 50 mg/dl[21,22]. En este escenario clínico, la investigación se ha dirigido en los últimos años a las nuevas tecnologías dirigidas al ARNm destinadas a inhibir a degradar el ARN de la apo(a) en el hepatocito, y por tanto a evitar la síntesis de Lp(a). El desarrollo de fármacos dirigidos a la Lp(a) ha sido complejo, pero finalmente se ha logrado diseñar fármacos con un perfil de eficacia y seguridad suficiente para iniciar ensayos clínicos dirigidos a evaluar el impacto que puede tener reducir Lp(a) para reducir el riesgo de eventos CV.

Pelacarsén es una cadena de 20 nucleótidos dirigida a inhibir la transcripción del ARN de la apo(a), conjugada con GalNAc para su captación rápida y específica por el hepatocito. En un ensayo fase 2 incluyendo 286 pacientes con enfermedad CV establecida y Lp(a) superior a 60 mg/dl, pelacarsén redujo los valores de Lp(a) hasta en un 80% comparado con placebo a los 6 meses[23]. De forma importante, el 98% de los pacientes con pelacarsén alcanzaron valores de Lp(a) <50 mg/dl, siendo este el punto de corte clásicamente relacionado con el aumento de riesgo CV. El perfil de seguridad del fármaco fue excelente. En la actualidad, el estudio Lp(a)HORIZON está evaluando la eficacia y seguridad de pelacarsén 80 mg administrado mensualmente frente a placebo en más de 7600 pacientes con enfermedad CV establecida (infarto de miocardio previo, ictus previo, o enfermedad arterial periférica sintomática) con cLDL>70 mg/dl pese al tratamiento con estatinas. El objetivo primario es un compuesto de eventos CV mayores, y se evaluará en dos estratos, pacientes con Lp(a) basal >70 mg/dl o >90 mg/dl (Tabla 1)[24]. A su vez, otro ensayo está evaluando el impacto de este fármaco en la progresión de la estenosis aórtica calcificada (NCT05646381).

Olpasirán es un ARNi conjugado con GalNAc diseñado específicamente para inhibir la transcripción del ARN de la apo(a). En un ensayo fase 1, olpasirán redujo Lp (a) entre un 71 y 97% de forma dosis-dependiente, con un excelente perfil de seguridad[24]. El estudio OCEAN(a)-DOSE ha confirmado

la eficacia y seguridad de este ARNi. En este ensayo en fase 2 realizado en 281 pacientes con Lp(a) elevada y antecedentes de enfermedad CV, olpasirán a dosis de 75 mg y 225 mg cada 12 semanas resultó en una reducción de Lp(a) del 97% y 101%, respectivamente, mientras que 225 mg cada 24 semanas redujo el 100% los valores de Lp(a) a las 36 semanas[25]. El estudio OCEAN(a)-Outcomes es un ensayo fase 3 con un diseño similar a Lp(a)HORIZON, evaluando a olpasirán frente a placebo en unos 7000 pacientes con historia de IAM o angioplastia coronaria con al menos una condición de riesgo añadida y Lp(a)>80 mg/dl, con el objetivo primario compuesto de muerte CV, infarto o revascularización urgente (Tabla 1).

Olpasirán no es el único ARNi en desarrollo, lo que muestra la importancia y las esperanzas puestas en la reducción de Lp(a) como nuevo objetivo terapéutico[24]. Zerlasirán es otro ARNi, de duración prolongada, que logra reducciones muy importantes de Lp(a). Recientemente se ha comunicado que este fármaco reduce >90% los valores de Lp(a) a las 36 semanas, aunque estos resultados aún no han sido publicados. Lepodisirán es otro ARNi de duración prolongada que logra importantes reducciones dosis-dependientes de Lp(a), con una posología que podría ser incluso anual. En un ensayo en fase 1 publicado recientemente, las dosis más elevadas lograron tras una única administración sc una reducción de Lp(a) del 94% frente a placebo a las 48 semanas[26]. En la actualidad acaba de iniciarse un ensayo fase 3 (ACCLAIM-Lp[a]) con el objetivo de evaluar si lepodisirán reduce eventos CV frente a placebo en pacientes con Lp(a) >70 mg/dl, con la particularidad de que también va incluir una cohorte de pacientes en prevención primaria, sin eventos ateroscleróticos previos (NCT06292013).

Además de inhibir la síntesis de apo(a), otra nueva alternativa terapéutica es bloquear la unión entre la apo(a) y la apo B100. Muvalaplina es un nuevo fármaco oral que bloquea la interacción no covalente inicial entre la apo(a) y la apo B-100 en el interior del hepatocito. Un ensayo fase 1 recientemente publicado ha mostrado reducciones de hasta el 65% de Lp(a) con respecto a placebo, que comienzan a las 24h de administración del fármaco, sin efectos significativos adversos[27].

Por tanto, en la actualidad la tecnología dirigida a ARNi ha permitido diseñar fármacos muy potentes capaces de lograr reducciones de Lp(a) en una magnitud nunca vista anteriormente. Los estudios en marcha no solo demostrarán la eficacia y seguridad de estos fármacos, sino que además confirmarán a la Lp(a) como factor independiente de riesgo CV, y si esta lipoproteína debe ser o no un nuevo objetivo terapéutico en prevención CV.

4.3. Tratamientos dirigidos a la apolipoproteína C-III

La apoCIII es una enzima clave en el metabolismo lipídico, responsable de la inhibición de la lipoprotein lipasa y la lipasa hepática, enzimas involucradas en la lipolisis de los triglicéridos en VLDL y quilomicrones, y en el aclaramiento de las lipoproteínas circulantes ricas en TG[1]. Los valores plasmáticos de ApoCIII se asocian con un mayor riesgo de eventos CV, y en estudios de aleatorización mendeliana, los pacientes portadores de mutaciones de pérdida de función en el gen de APOCIII presentan valores muy bajos de TG y moléculas ricas en TG y un menor riesgo de eventos CV[28]. Por tanto, la apoCIII podría ser un nuevo objetivo terapéutico en las dislipemias con las nuevas terapias dirigidas al ARNm.

El primer fármaco dirigido a inhibir la síntesis de apoCIII ha sido volanesorsén, un oligonucleótido antisentido administrado de forma subcutánea, que se administra inicialmente de forma semanal por vía subcutánea hasta el tercer mes, que pasa a administrarse cada dos semanas. En el ensayo clínico ACCOAST realizado en pacientes con síndrome de quilomicronemia familiar este fármaco redujo hasta un 77% los valores de TG con respecto a placebo al año de tratamiento, aunque con una mayor incidencia de eventos adversos en el grupo de tratamiento, siendo la trombocitopenia el prin-

cipal problema de seguridad aunque en la mayoría de casos fue de gravedad leve o moderada[29]. En nuestro país ha sido autorizado por el Ministerio de Sanidad para su uso en pacientes con síndrome de quilomicronemia familiar confirmado genéticamente y alto riesgo de pancreatitis pese al tratamiento estándar. Sin embargo, no ha sido aprobado por la FDA dada las preocupaciones sobre su seguridad. La siguiente generación de fámacos ha sido olezarsén, un oligonucleótido antisentido conjugado con GalNAc, que permite reducir la dosis de fármaco y mejorar su especificidad, con un mejor perfil de seguridad[28]. Este fármaco reduce cifras de TG de forma dosis-dependiente hasta casi el 80% con respecto a placebo, sin riesgo de trombocitopenia y un óptimo perfil de seguridad[30]. En un ensayo realizado en pacientes con hipertrigliceridemia moderada (TG 200-500 mg/dl) y alto RCV o enfermedad CV establecida, olezarsén redujo de forma significativa los valores de apoCIII, de TG (hasta en un 70%) y de lipoproteínas aterogénicas, sin casos de trombocitopenia ni otros efectos adversos más allá de leves reacciones locales en el punto de inyección del fármaco.[31]

En pacientes con moderada hipertrigliceridemia y elevado RCV, olezarsén redujo aproximadamente un 50% los valores de TG con respecto a placebo, sin cambios significativos en las cifras de c-LDL, mientras que en pacientes con síndrome de quilomicronemia familiar, olezarsén 80 mg sc administrado cada 4 semanas redujo de forma significativa un 43% los valores de TG a los 6 meses. Se registraron 11 casos de pancreatitis en el grupo de placebo por solo 1 en el grupo de tratamiento con olezarsén. Estos resultados positivos han generado que avance el programa de investigación con este fármaco en ensayos fase 328 y probablemente obtenga indicación para el tratamiento de la quilomicronemia familiar.

A su vez, un ARNi dirigido a apoCIII se encuentra también en fase de desarrollo e investigación. Recientemente se comunicaron los resultados iniciales del ensayo en fase 2, el SHASTA-2, donde plozasirán redujo los valores de apoCIII hasta en un 79%, de TG hasta en un 75%y de remanentes de colesterol en un 68% frente a placebo a las 24 semanas de su administración en pacientes con TG>500 mg/dl (NCT04720534)[30].

En resumen, los fármacos dirigidos a apoCIII han demostrado ser eficaces en el síndrome de quilomicronemia familiar, pero además muestran un potencial en pacientes con hipertrigliceridemias moderadas o graves. Los estudios previos con fármacos clásicos dirigidos a reducir TG no han demostrado reducir eventos CV (con la excepción de icosapento de etilo, que como se ha revisado en otro capítulo de este compendio reduce eventos CV probablemente por mecanismos diferentes y adicionales a la reducción de TG). Sin embargo, la magnitud de reducción de TG y remanentes de colesterol que se logra con las terapias dirigidas a apoCIII es mucho mayor. Futuros estudios deberán evaluar si estos fármacos son capaces de reducir los eventos CV en estudios dirigidos a ello.

4.4. Tratamientos dirigidos a ANGPTL3

La proteína ANGPTL3 es otra importante reguladora del metabolismo de las lipoproteínas. Sintetizada en el hígado, inhibe a la lipoprotein lipasa y a la lipasa endotelial, influenciando por tanto los valores de TG, cHDL, y por vías no totalmente aclaradas y distintas al metabolismo de los receptores de cLDL, a los valores de cLDL.

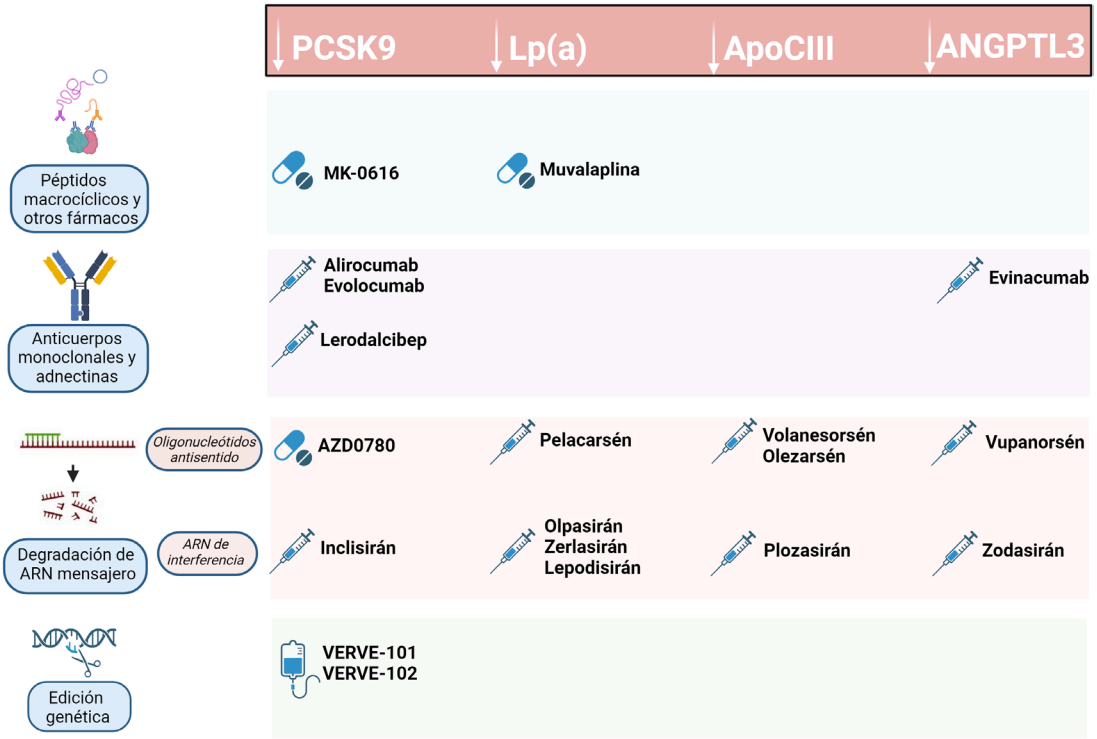
Estudios en modelos animales y en humanos han mostrado que mutaciones de pérdida de función de esta proteína se asocian con valores bajos de TG y cLDL, así como con un 30-40% menor riesgo de eventos CV, lo que ha llevado al desarrollo de fármacos dirigidos a inhibir esta proteína[28,30]. El fármaco que ha tenido un mayor desarrollo hasta el momento ha sido evinacumab, anticuerpo monoclonal dirigido a bloquear la acción de la ANGPTL3. En el ensayo ELIPSE-HoFH en 65 pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, una infusión intravenosa de evinacumab cada 4 semanas redujo

un 49% los valores de cLDL, incluso en pacientes sin actividad residual de receptores de cLDL, lo que llevó a su aprobación para esa indicación por las principales agencias reguladoras de medicamentos internacionales[34].

Las nuevas tecnologías dirigidas a ARNm también se han dirigido a evaluar la eficacia de inhibir la transcripción de esta proteína. Vupanorsén es una cadena de 20 nucleótidos dirigida específicamente a inhibir la transcripción del ARN de ANGPTL3. En el ensayo TRANSLATE-TIMI 70 se incluyeron 286 pacientes con c-no HDL> 100 mg/dl y TG 150-500 mg/dl pese al tratamiento con estatinas. Vupanorsén administrado mensualmente de forma subcutánea redujo de un 41 a un 57% los valores[35] de TG, con reducciones modestas de c-LDL y apoB a las dosis más elevadas, cuyas dosis mostraron también una mayor incidencia de elevación de transaminasas y de aumento de grasa hepática. Ante las dudas generadas por la seguridad del fármaco finalmente su programa de desarrollo se ha finalizado. Zodasirán es un ARNi dirigido a inhibir la transcripción de ANGPTL3. En el reciente congreso de la American Heart Association en noviembre de 2023 se presentaron los resultados del estudio ARCHES-2. En este estudio en fase 2 en 204 pacientes con dislipemia mixta (TG 150-499 mg/dl y c-LDL >70 mg/dl pese a estatinas), zodasirán redujo los niveles de ANGLTP3 un 71% en la semana 8, los niveles de TG un 59% y de c-LDL un 32% en la semana 16, sin aumento en la grasa hepática ni mayor incidencia de elevación de transaminasas con respecto a placebo (NCT04832971).

Por tanto, la inhibición de ANGTLT3 se traduce en una reducción de TG algo menos significativa que la de apoCIII pero asociando reducción de apoB y cLDL, con lo que son fármacos con un interesante potencial futuro en reducción de eventos CV. Sin embargo, más allá del beneficio de evinacumab en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica el programa de investigación con estos fármacos está aún en fases muy preliminares y su potencial beneficio en reducción de eventos CV es desconocido, sobre todo dado el enorme arsenal terapéutico ya disponible y en investigación en

FIGURA 1: RESUMEN DE LOS PRINCIPALES TRATAMIENTOS EMERGENTES PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA EN FUNCIÓN DE SU OBJETIVO TERAPÉUTICO.



el tratamiento de las dislipemias. En conclusión, el campo de las nuevas terapias dirigidas al metabolismo lipídico es sin duda apasionante. Los avances en la tecnología dirigida a ARNm han permitido el desarrollo de fármacos altamente selectivos capaces de inhibir la transcripción de proteínas clave en el metabolismo lipídico. Fármacos como inclisirán dirigido a inhibir la transcripción hepática de PCSK9 son ya una realidad en práctica clínica, y varios ensayos en fase 3 están evaluando el potencial beneficio CV de reducir Lp(a) inhibiendo la transcripción de la apo(a). Otras vías terapéuticas como la apoCII o ANGTPTL3 están en desarrollo. Además, incluso el potencial beneficio de la edición génica está en desarrollo e investigación. En la figura 1 se resumen los principales fármacos y las nuevas vías terapéuticas en desarrollo e investigación. Sin embargo, son necesarios más estudios que confirmen la eficacia y la seguridad de estos nuevos fármacos, que definan la correcta indicación de cada uno de ellos, y que por supuesto demuestren su potencial beneficio en reducción de eventos cardiovasculares.

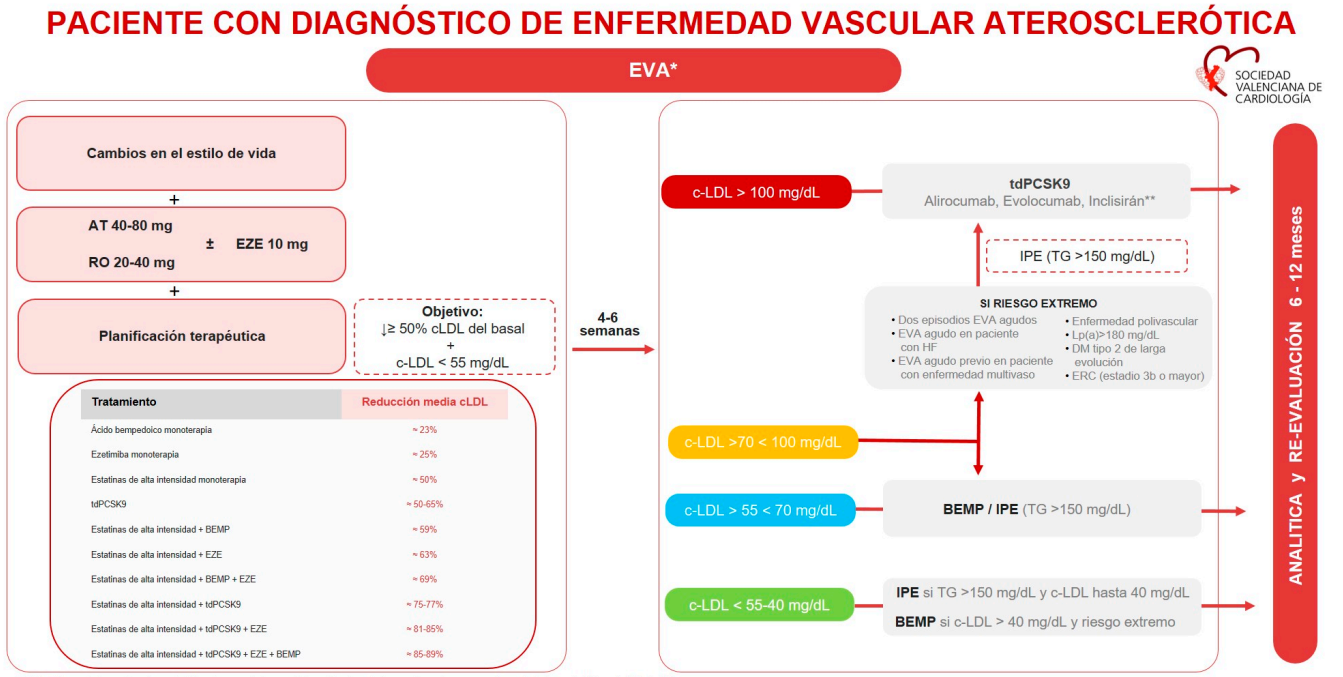
BIBLIOGRAFIA

1. Katzmann JL, Packard CJ, Chapman JL, et al. Targeting RNA with antisense oligonucleotides and small interfering RNA in dyslipidemias. J Am Coll Cardiol 2020; 76:563-579.
2. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med. 2005;352:1425-35.
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42:3227-3337
4. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2018;379:2097-2107.
5. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015;372:1500–9.
6. Tsimikas S. RNA-targeted therapeutics for lipid disorders. Curr Opin Lipidol 2018;29: 459-466.
7. Levin AA. Treating disease at the RNA level with oligonucleotides. N Eng J Med 2019; 380:57-70
8. Huang CK, Kafert-Kasting S, Thum T, et al. Preclinical and clinical development of noncoding RNA therapeutics for cardiovascular disease. Circ Res 2020;126:663-678.
9. Springer AD, Dowdy SF. GalNAc-SiRNA conjugates:leading the way for delivery of RNAi therapeutics. Nucleic Acid Ther 2018;28:109-118.
10. Norata GD, Tokgozoglu L. Oral strategies to target proprotein convertase subtisilin/kexin type 9 and lipoprotein (a): the new frontier of lipid lowering. Eur Heart J 2023;44:5018-5020.
11. Musunuru K. Moving toward genome-editing therapies for cardiovascular diseases. J Clin Investig 2022;132:e148555.
12. Lee RG, Mazzola AM, Braun MC, et al. Efficacy and safety of an investigational single-course CRISP base-editing therapy targeting PCSK9 in nonhuman primate and mouse models. Circulation 2023;147:242-253.
13. Turner TA, Stein EA. Targeting PCSK9 inhibitors to those who will benefit most. Lancet Diabetes Endocrinol 2022;10:301-303.
14. Ballantyne CM, Banka P, Mendez G, et al. Phase 2b randomized trial of the oral PCSK9 inhibitor MK-0616. J Am Coll Cardiol 2023;81:1553-1564.
15. Johns DG, Campeau LC, Banka P, et al. Orally bioavailable macrocyclic peptide that inhibits binding of PCSK9 to the low density lipoprotein receptor. Circulation 2023,148:144.158.
16. Zetlinger M, Bauer M, Reindl-Schwaighofer R, et al. A phase I study assessing the safety, tolerability, immunogenicity, and low-density lipoprotein cholesterol-lowering activity of immunotherapeutics targeting PCSK9European Journal of Clinical Paharmacology 2021;77:1473-1484.
17. Horie T, Ono K. VERVE-101: a promising CRISP-based gene editing therapy that reduces c-LDL and PCSK9 levels in HeFH patients. European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy 2024,10:89.
18. Raal F, Fourie N, Scott R, et al. Long-term efficacy and safety of lerodalcibep in heterozygous familial hypercholesterolemia: the LIBerate-HeFH trial. Eur Heart J 2023; 44: 4272-4280.

19. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein (a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society Consensus Document. Eur Heart J 2022,43.3925-3946.
20. Lau FD, Giugliano RP. Lipoprotein (a) and its significante in cardiovascular disease. A review. JAMA Cardiol 2022;7:760-769.
21. Burges, Ference BA, Staley JR, et al. European prospective investigation into cancer and nutrition-cardiovascular disease (EPIC-CVD). Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications of lipoprotein(a) lowering therapies: a mendelian randomization analysis. JAMA Cardiol 2018; 3:619-627.
22. Madsen CN, Kamstrup PR, Langsted A, et al. Lipoprotein(a)-lowering by 50 mg/dl (105 nmol/L) may be needed to reduce cardiovascular disease by 20% in secondary prevention: a population study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2020;40:255-266.
23. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Bethold I, et al. AKCEA-APO(a)-LRx study investigators. Lipoprotein (a) reduction in persons with cardiovascular disease. N Engl J Med 2020;382:244-255.
24. Malick WA, Goonewardena SN, Koening W, et al. Clinical trial design for lipoprotein(a)-lowering therapies. JACC Focus Seminar 2/3. J Am Coll Cardiol 2023; 81:1633-1645.
25. O¨Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, et al. Small interfering RNA to reduce liopoprotein (a) in cardiovascular disease. N Eng J Med 2022,387:1855-1864.
26. Nissen SE, Linnebjerg H, Shen X, et al. Lepidisiran, an extended-duration short interfering RNA targeting lipoprotein (a): a randomized dose-ascending clinical trial JAMA 2023,330:2075-2083.
27. Nicholls SJ, Nissen SE, Fleming C, et al. Muvalaplin, an oral small molecule inhibitor of lipoprotein (a) formation. A randomized clinical trial. JAMA 2023;330:1042-1053.
28. Malick WA, Walksman O, Do R, et al. Clinical trial design for triglyceride-rich lipoprotein-lowering therapies. JACC focus seminar 3/3. J Am Coll Cardiol 2023;81:1646-1658.
29. Wiztum JL, Gaudet D, Freedman SD, et al. Volanesorsen and triglycerides levels in familial chylomicronemia syndrome. N Engl J Med 2019;381:531-542.
30. Ginsberg HN, Goldberg IJ. Broadening the scope of dyslipidemia therapy by targeting APOC3 (apolipoprotein C3) and ANGPTL3 (angiopoietin-like protein 3). Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023;43:388–398.
31. Tardif JC, Kanwatowska-Prokopczuk E, Smour E, et al. Apolipoprotein C-III reduction in subjects with moderate hypertriglyceridemia and at high cardiovascular risk. Eur Heart J 2022;43:1401-1412.
32. Bergmark BA, Marston NA, Prohaska TA, et al. Olezarsen for hypertriglyceridemia in patients at high cardiovascular risk. N Engl J Med 2024;390:1770-1780.
33. Stroes ESC, Alexander VJ, Karwatowska-Prokpczuk E, et al. Olezarsen, acute pancreatitis, and familial chylomicronemia syndrome. N Engl J Med 2024; 390:1781-1792.
34. Gaudet D, Gipe DA, Pordy R, et al. ANGPTL3 inhibition in homozygous familial hypercholesterolemia. N Eng J Med 2017;377:296-297.
35. Bergmark BA, Marston NA, Bramson CR, et al. Effect of vupenorsen on non-high-density lipoprotein cholesterol levels in statin-treated patients with elevated cholesterol: TRANSLATE-TIMI 70. Ciculation 2022;145:1377-1386.

Algoritmo de posicionamiento de la Sociedad Valenciana de Cardiología.

Grupo de Expertos de la Sociedad Valenciana de Cardiología. Junta Directiva 2022-2024



*EVA: enfermedad vascular aterosclerótica documentada por clínica o técnicas de imagen inequívocas; o enfermedad aterosclerótica arterial subclínica.
**Pendiente estudio de reducción eventos CV

AT 40-80: atorvastatina 40 mg hasta 80 mg vía oral cada 24 horas; **RO 20-40**: rosuvastatina 20 hasta 40 mg vía oral cada 24 horas; **EZE**: ezetimiba; **BEMP:** ácido bempedoico; **IPE**: icosapento de etilo; **tdPCSK9:** terapias dirigidas a la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9, **c-LDL**: lipoproteínas de baja densidad, **TG**: triglicéridos. **DMT**: dosis máxima tolerada; **DM**: diabetes mellitus; **ERC**: enfermedad renal crónica; **HF**: Hipercolesterolemia familiar

Protocolo de actuación en enfermedad vascular aterosclerótica. Sociedad Valenciana de Cardiología. 2024. *Basado en: Ray KK, et al. European heart journal. 2022;43(8):830-833; Masana L, et al. Pharmacol Res. 2023;190:106738; Mach F, et al. /Rev Esp Cardiol. 2020;73(5):403.e1–403.e70. 2*

Patrocinadores:







