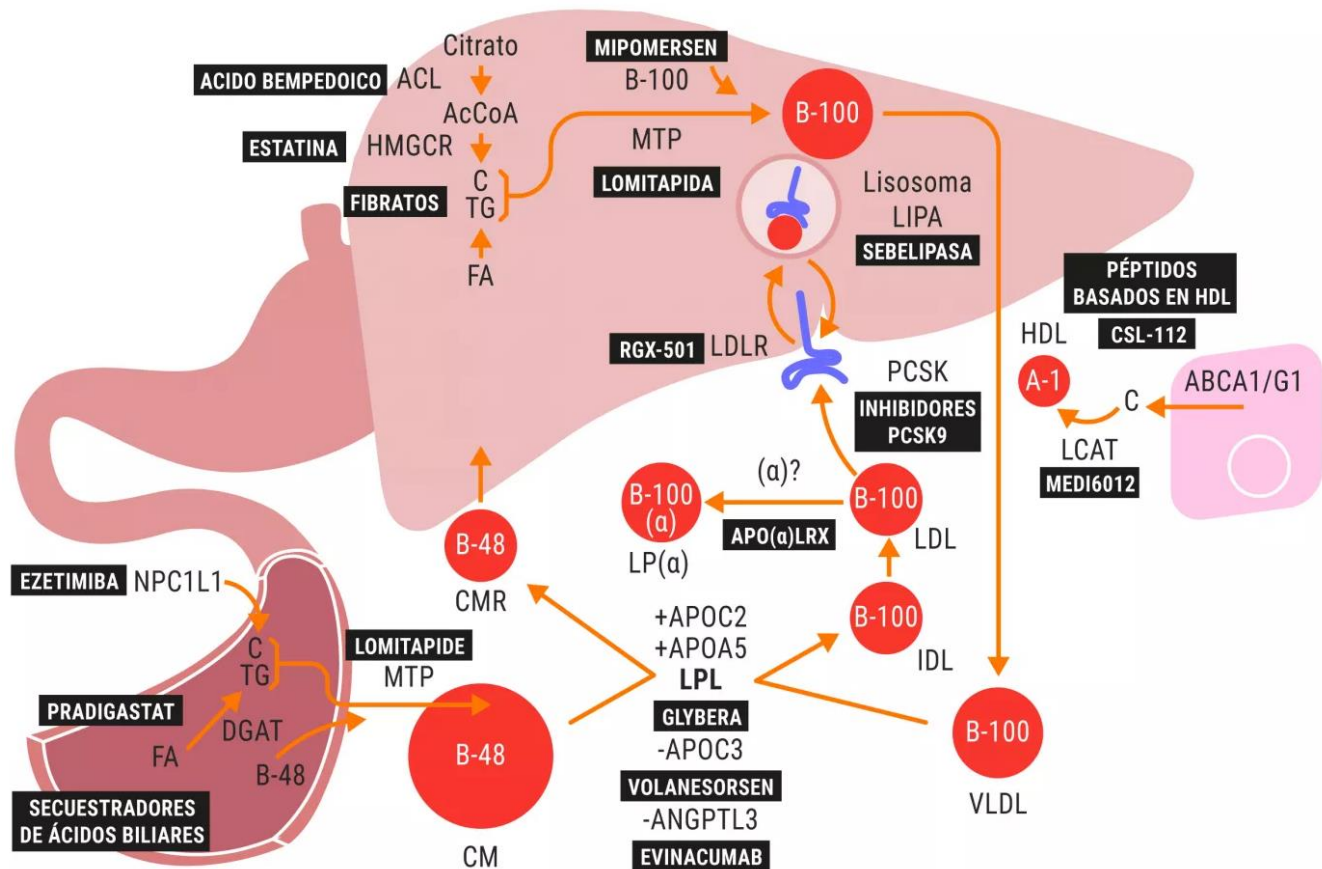


Más allá de las estatinas: los nuevos fármacos que controlarán el colesterol

El tratamiento de la hiperlipemia está viviendo una revolución farmacológica, que no ha hecho más que empezar.



Sonia Moreno. Madrid
Mié, 29/06/2022 - 14:36

Las estatinas fueron una revolución para la prevención cardiovascular desde que irrumpieron en 1987 en el control lipídico; hoy constituyen un tratamiento suficiente para una amplia mayoría de pacientes (si se toman correctamente y en las dosis adecuadas). No obstante, **se quedan cortas para un subgrupo de enfermos con riesgo cardiovascular alto o muy alto**, en los que el nivel de colesterol LDL (c-LDL) nunca debe superar los 55 mg/dL.

Esos pacientes presentan cifras de c-LDL muy elevadas que requieren reducciones drásticas, bien porque sufren una **hiperlipemia genética** o porque tienen una **enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA)** y hay que prevenir recurrencias isquémicas y el avance de las placas de ateroma mediante la adecuada disminución del c-LDL en plasma.

Para ellos, también para el subgrupo de pacientes que presenta **intolerancia a las estatinas**, una intensa investigación desplegada en los últimos años ha traído otro **cambio de paradigma terapéutico**. Y a juzgar por los estudios que hay en marcha con moléculas que actúan en diversos mecanismos de acción, no será el último.

Entre las nuevas opciones terapéuticas, destaca las que utilizan la **vía de PCSK9**, proteína identificada como diana hipolipemiente hace aproximadamente una década. Como explica el jefe del Servicio de Medicina Interna del [Hospital Universitario Reina Sofía](#), en Córdoba, **José López Miranda**, “el gen de PCSK9 modula la actividad del receptor LDL, clave en el metabolismo de la partícula LDL. La investigación en esta nueva diana dio lugar a los **inhibidores de PCSK9** alirocumab y evolocumab, que mostraban reducciones

de hasta un 60-65% de c-LDL en monoterapia, y en combinación con estatinas y ezetimiba se puede llegar hasta el 85%. Además, inducen un descenso en los niveles de lipoproteína(a) [Lp(a)] de un 27% por término medio, con la ventaja de que esa reducción es **más acusada en pacientes que tienen Lp(a) elevada**, lo que tiene un efecto adicional en cuanto disminución de riesgo cardiovascular”.

El presidente de la **Fundación Hipercolesterolemia Familiar España (HF)**, **Pedro Mata**, apunta sobre estos tratamientos que se utilizan en nuestro país desde 2016 que “la mayoría de los pacientes con elevado riesgo cardiovascular que los reciben alcanzan los objetivos recomendados en c-LDL. En los ensayos clínicos aleatorizados como el **Fourier** con evolocumab y el **Odyssey** con alirocumab han reducido los eventos cardiovasculares” en pacientes que habían tenido un evento cardiovascular o arteriopatía periférica de miembros inferiores o bien que sufrieron un síndrome coronario agudo, respectivamente. “Y la **seguridad**, comparados con placebo ha sido muy buena”.

Un buen perfil de tolerancia es, si cabe, aún más esencial en este tipo de fármacos, pues “además de la eficacia, la persistencia al tratamiento hipolipemiante **crónico** es fundamental para **reducir la carga de enfermedad cardiovascular aterosclerótica**”. Al respecto, un estudio reciente de la cohorte española **Safeheart** en pacientes con HF -procedente del Registro Español de Hipercolesterolemia Familiar, una iniciativa de la citada Fundación- muestra en práctica clínica real con una mediana de seguimiento de cuatro años, una persistencia del 98% al tratamiento con los inhibidores de PCSK9.

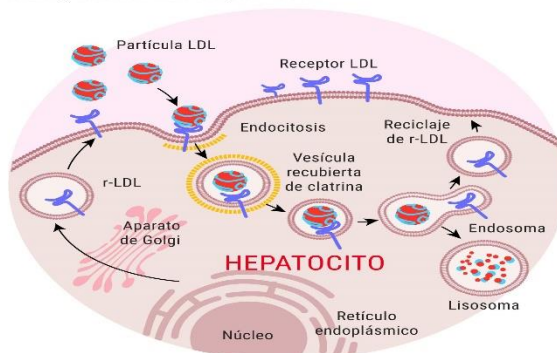
“La proteína PCSK9 se regula de forma paralela a la producción del receptor LDL; se secreta también a nivel del plasma. Al unirse PCSK9 con la molécula LDL al receptor LDL y entrar en la célula, el receptor se degrada, interrumpiéndose así su reciclaje y que regrese a la superficie celular. De esta forma, se reduce drásticamente la actividad de los receptores LDL y por tanto, **disminuye la captación de LDL en plasma**”, detalla López Miranda, catedrático de la Universidad de Córdoba.

siRNA, cada seis meses

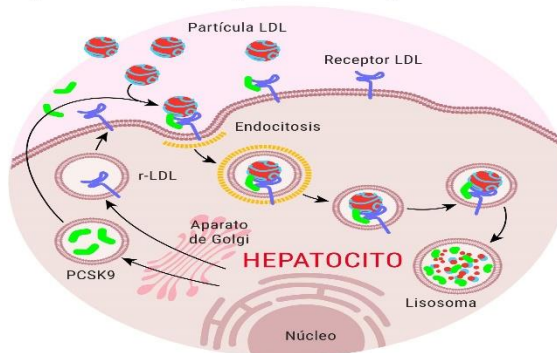
Explotando la vía PCSK9, también se espera que esté disponible pronto en España el micro-RNA de interferencia contra esta proteína incluirán. “Las estrategias de pequeños ácidos ribonucleicos de interferencia permiten el silenciamiento selectivo de genes, lo que **evita la producción de proteínas que pueden causar elevaciones en el c-LDL**”, expone Mata. El ARN interferente pequeño (siRNA) silencia la traducción intracelular del ARN de PCSK9 en la superficie de los hepatocitos.

“Este proceso”, continúa López Miranda, “se realiza con una **altísima especificidad a nivel hepático**, porque al sARN se une la molécula N-Acetilgalactosamina (GalNAc), que es específica del receptor de la asialoglicoproteína (ASGPR) que se encuentra a nivel hepático”.

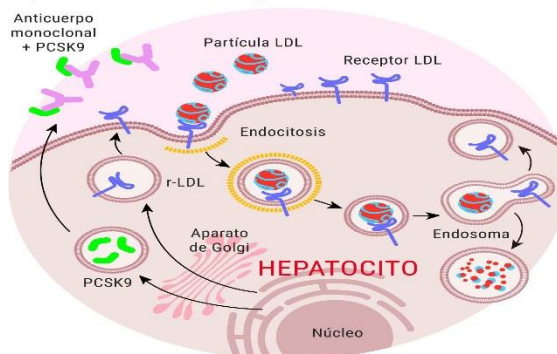
REDUCIR EL RIESGO CV A TRAVÉS DE PCSK9
Ciclo y función del receptor de LDL



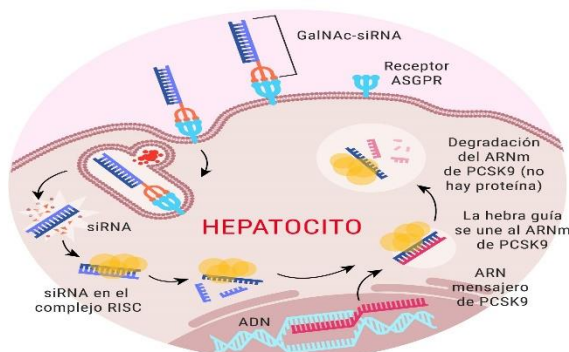
Papel de PCSK9 en la regulación del receptor de LDL



Impacto de PCSK9 en la expresión del r-LDL



Reducción de la síntesis de proteína



La gran **ventaja** es que el efecto sobre los niveles de PCSK9 dura varios meses, de forma que, prácticamente, con dos o tres inyecciones subcutáneas al año (contando con la basal) es suficiente.

En los estudios aleatorizados con inclisiran (**Programa Orion**) junto con estatinas y/o ezetimiba comparados con placebo “se ha demostrado una reducción de c-LDL de aproximadamente un 50% en pacientes con HF heterocigota y pacientes con ECVA. Dos ensayos para analizar la **disminución de eventos cardiovasculares** Orion-4 y Victorion-2 Prevent, comparando inclisiran con placebo en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida con reducción de c-LDL están actualmente en curso”, comenta Pedro Mata.

Otro recién llegado, aunque **no está financiado por el sistema nacional de salud** (SNS), es el ácido bempedoico, un profármaco que se activa, casi exclusivamente a nivel hepático, por la enzima acil-coA sintetasa 1. “Su *nicho* terapéutico está formado por aquellos pacientes que no alcanzan los niveles de reducción de c-LDL con la terapia hipolipemiente oral intensiva y en los intolerantes a las estatinas”, expone el también investigador del **Imibic** y del **CiberOBN** López Miranda.

Calidad de vida para los pacientes

Tampoco está financiada por el SNS la **lomitapida**, un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (MTP) que bloquea la producción de partículas ricas en triglicéridos en los hepatocitos y enterocitos, controlando el número de lipoproteínas que contienen ApoB con la reducción del c-LDL. No obstante, López Miranda recuerda que el fármaco mostró en los ensayos un efecto dosis-dependiente de acumulación de grasa en el hígado, si bien esta complicación queda compensada por los beneficios obtenidos en los pacientes donde se indica.

En concreto, apostilla Mata, “en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) -una forma rara y muy grave de HF que afecta a una de 300.000 personas con niveles de colesterol entre 600 y 1000 mg/dl- la lomitapida **ha mostrado** reducciones de c-LDL de un 40-45%. Su administración oral junto con el tratamiento hipolipemiente convencional (estatinas más ezetimiba) ha conseguido que **casi la mitad de los pacientes disminuyan la frecuencia de la LDL-Aféresis o incluso la suspendan**, con el impacto que esto tiene en la mejora de la calidad de vida de los pacientes. Y en la actualidad se está terminando un ensayo clínico en niños y adolescentes”. Y recuerda que la mayoría de los pacientes con HFHo “necesitan la realización de LDL-Aféresis cada una o dos semanas”. En España pueden existir unas 150 personas con este trastorno y con un elevado riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular prematura, en ocasiones antes de los 20 años.

“Sin embargo, este medicamento aprobado en Estados Unidos y Europa no está financiado en nuestro país por razones económicas, a diferencia de lo que ocurre en otros países de nuestro entorno. Contribuir a **garantizar el acceso a los fármacos innovadores** de los pacientes con una **enfermedad genética rara como la HFHo debe ser una prioridad de la equidad** de nuestro SNS”, opina el presidente de la Fundación HF.

Vías alternativas al receptor LDL

Pero el arsenal terapéutico dirigido a los lípidos no termina, ni mucho menos, aquí. En un horizonte próximo, se espera que el *aterrizaje* de **evinacumab**, un anticuerpo que bloquea la angiopoyetina tipo-3 (ANGPTL3). José López Miranda indica que “esta proteína bloquea la enzima del endotelio lipoproteína lipasa, encargada a su vez en metabolizar las partículas ricas en triglicéridos (como quilomicrones y vLDL). La inhibición de la ANGPTL3 estimula, por tanto, la **lipólisis de esas partículas ricas en triglicéridos** y reduce de forma importante los niveles de triglicéridos, así como los de c-LCL, por mecanismos independientes del receptor LDL”. En algunos pacientes con HFHo, los receptores LDL han perdido funcionalidad, por lo que estas vías alternativas son esenciales. De ahí que el especialista del Reina Sofía considere que los nuevos tratamientos facilitarán **una medicina personalizada dirigida** según el déficit

metabólico de cada paciente, lo que ha sido posible gracias "al avance en el conocimiento riguroso aportado por las **técnicas ómicas** sobre las alteraciones moleculares de nuestros enfermos".

Dentro de la estrategia que explora la terapia antisentido –consistente en el uso de oligonucleótidos, formados por una veintena de nucleótidos que son complementarios a un ARN mensajero específico-, destaca, en el campo lipídico, volanesorsén. Este **oligonucleótido antisentido** actúa sobre la apolipoproteína C-III (APOC3); en presencia de dicha proteína, LDL se inhibe, recuerda López Miranda. “Al bloquear APOC3, no se produce ese efecto inhibitorio, desencadenando una estimulación de la lipólisis y, por tanto, de la degradación de estas partículas, con una reducción de las cifras de triglicéridos en un 60-70%”.

La próxima revolución: la diana de Lp(a)

Pero ambos especialistas destacan que la próxima revolución en el control de la dislipemia, llegará al conquistar la diana de la Lp(a).

“En la actualidad se conoce bien que la elevación de la Lp(a) es un importante factor de riesgo heredado de enfermedad cardiovascular y de estenosis aórtica severa. La Lp(a) consta de una partícula de LDL unida covalentemente a la apo (a)”, aclara Mata. “**Los niveles de Lp(a) están predominantemente determinados de manera genética y pueden variar ampliamente entre individuos.** Una de cada 5-6 personas hereda niveles de Lp(a) elevados, molécula rica en fosfolípidos oxidados y con efectos pro-aterogénicos, pro-inflamatorios y pro-trombóticos”.

El experto recuerda que los valores de Lp(a) > 50 mg/dL se asocian “con **mayor riesgo cardiovascular** y su determinación se debe realizar al menos una vez en la vida en los pacientes con HF y los que presentan enfermedad cardiovascular o antecedentes familiares de Lp(a) elevada”, en este punto se muestra rotundo: “**No determinar la Lp(a) en estos pacientes es una mala práctica médica**”.

Actualmente no existen terapias farmacológicas dirigidas a la Lp(a), y la única opción eficaz para reducirla es la aféresis de lipoproteínas.

Pero un oligonucleótido antisentido (**pelacarsén**) podría solventar esa necesidad médica. El fármaco inhibe selectivamente la producción de apo(a) hepática, el sitio principal de la síntesis de Lp(a).

“A dosis de 20 mg semanales, prácticamente reduce los niveles de Lp(a) en un 80%”, apunta. “Esto es un antes y un después”, apunta López Miranda, quien participa en uno de los estudios clínicos en marcha con este tratamiento (HORIZON). “Hemos incluido a pacientes de alto riesgo que después de tener controlada las cifras de LDL, presentan cifras de Lp(a) **por encima de 70 mg/dl** para ver si tratándolos intensivamente con pelacarsén podemos reducir la incidencia de nuevos eventos cardiovasculares”. Los resultados de este estudio en fase III se esperan para 2024.

“Es un **salto cualitativo**. Y es que ya no podemos hablar de c-LDL como factor de riesgo, sino como factor causal, etiológico, de la enfermedad cardiovascular. Por eso se busca **corregir la diana molecular alterada** en el origen de la enfermedad coronaria. Habrá enfermos que tendrán alteraciones en varias moléculas. El objetivo, ahora, es tratar etiológicamente, en lugar de sintomáticamente, la enfermedad cardiovascular”.