



EDITORIAL

Nuevos horizontes en el tratamiento de la hipercolesterolemia

New horizons in the treatment of hypercholesterolemia

Carlos Lahoz* y Xavier Pintó



Editores de *Clinica e Investigación en Arteriosclerosis*

En los últimos años estamos viviendo grandes avances en el tratamiento de la hipercolesterolemia debidos a la aparición de nuevos agentes terapéuticos, con mecanismos de acción y pautas posológicas diferenciadas, que han demostrado una alta eficacia y seguridad. La asociación de las estatinas a estos nuevos agentes nos va a permitir alcanzar los objetivos terapéuticos del colesterol-LDL (cLDL) en la gran mayoría de los pacientes, incluyendo aquellos con mayor riesgo cardiovascular. Sin embargo, es necesario que los facultativos que nos dedicamos a la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares nos familiaricemos con ellos para llevar a cabo un uso racional de los mismos de acuerdo con las guías de práctica clínica. El objetivo de este número monográfico de *CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS* es precisamente describir las bases farmacológicas y la farmacología clínica de estos nuevos fármacos para tratar las dislipemias que han sido recientemente comercializados o que están en fases avanzadas de desarrollo.

En el primer artículo, titulado «El colesterol LDL como agente causal de la aterosclerosis», los Dres. Pedro-Botet, Benaiges y Climent resumen los datos más destacables del desarrollo evolutivo de los fármacos reductores de cLDL, el metabolismo del colesterol y el papel clave del cLDL en la aterosclerosis y hacen referencia a las evidencias que apoyan la seguridad y el efecto preventivo frente a la enfermedad cardiovascular de las situaciones clínicas que se

acompañan de bajas concentraciones de cLDL. En cuanto al metabolismo del colesterol, se revisan su papel biológico en el ser humano, la regulación de su disponibilidad para las funciones celulares y su catabolismo. También se describe el metabolismo de las partículas lipoproteicas, en particular de las LDL y su papel en el proceso aterogénico y en la aparición de las complicaciones isquémicas aterotrombóticas, con especial atención a la necesidad de un tratamiento precoz y enérgico del exceso de cLDL para evitar el acúmulo progresivo de colesterol en la pared arterial y realizar el *tratamiento etiológico* de la aterosclerosis. Así mismo, se confirma la ausencia de efectos negativos de las concentraciones muy bajas de cLDL, ya sea por razones genéticas o ambientales, y se destaca el efecto causal de las LDL y de las lipoproteínas que contienen apoB en el riesgo cardiovascular, el cual viene condicionado por la magnitud y por el tiempo de exposición a estas partículas.

En el segundo artículo de la monografía, titulado «El control estricto del colesterol aterogénico en la prevención de las enfermedades cardiovasculares», el Dr. Carlos Guijarro revisa los principales ensayos clínicos de tratamiento hipolipemiante, principalmente con estatinas, que permitieron demostrar el beneficio y la seguridad de la disminución del colesterol para prevenir las enfermedades cardiovasculares y fijar unos objetivos progresivamente más ambiciosos en el control del cLDL. En un siguiente apartado sobre el tratamiento hipolipemiante intensivo combinado, describe los ensayos con estatinas y ezetimiba y con ácido bempedoico, para seguir con la descripción de los ensayos clínicos con anticuerpos monoclonales frente a PCSK9, los estudios Fou-

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlos.lahoz@salud.madrid.org (C. Lahoz).

rier, con evolocumab, y Odyssey Outcomes, con alirocumab, que han permitido demostrar la eficacia y la seguridad de las disminuciones extremas del cLDL con estos agentes. En un último apartado se insiste sobre la importancia de la adhesión al tratamiento y del efecto acumulado en el tiempo, se menciona el papel de los nuevos tratamientos hipolipemiantes con una posología menos exigente y que puede facilitar una mejor adherencia al tratamiento intensivo, como ocurre con inclisirán, un ARN pequeño de interferencia (ARNpi) que ofrece reducciones del cLDL sostenidas y en torno al 55%, mediante una administración subcutánea semestral. También se menciona el efecto positivo de no demorar el inicio del tratamiento hipolipemiante intensivo tras un evento vascular, lograr cuanto antes unos objetivos lipídicos ambiciosos y mantenerlos a largo plazo.

En el tercer artículo, del Dr. Lluís Masana, titulado «Nuevos fármacos para tratar las dislipemias. De las pequeñas moléculas a los ARN pequeños de interferencia», se revisa la amplia base de evidencias del beneficio de disminuir las concentraciones plasmáticas de cLDL sobre el riesgo cardiovascular, y como ello es el *primum movens* de la terapia hipolipemiante. Así mismo, en este artículo se describen las principales dianas terapéuticas de dicha terapia. Incluye un apartado sobre las actuaciones farmacológicas sobre las partículas ricas en triglicéridos, incluyendo las dirigidas a evitar la síntesis de VLDL, entre ellas el mipomersen, la lomitapida y los ácidos grasos n-3, y las dirigidas a incrementar el aclaramiento plasmático de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT), incluyendo el evinacumab y el volanesorsen. Se describe a continuación la inhibición de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP) mediante un nuevo fármaco, el obicetrapib, y el papel de la lipoproteína(a) como un claro objetivo terapéutico. En el siguiente apartado del artículo, sobre nuevos mecanismos de acción farmacológicos, se incluyen las pequeñas moléculas clásicas, como las estatinas, la ezetimiba o los fibratos, y nuevas, como el ácido bempedoico, el muvalaplin, que inhibe la lipoproteína(a), y los ya mencionados lomitapida y obicetrapib. Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra PCSK9, alirocumab y evolocumab, se describen en el siguiente apartado para continuar con un mecanismo innovador, el bloqueo de la síntesis proteica mediante la interferencia en la traducción de su ARN mensajero mediante oligonucleótidos antisentido (asorNA) y ARNpi. Entre los primeros se describen el AZD8233 (ION-863633), el ya mencionado volanesorsen, el

olezarsen, el vupanorsen y el pelacarsen. Entre los ARNpi se incluyen los que se dirigen contra la apo(a), el olpasiran, el zerlasiran y el lepodisiran, y los dirigidos contra la ANGPTL3 (ARO-ANG3) y la apo CIII (ARO-APOCIII). Dentro de este apartado de los pequeños ARN de interferencia se describe más ampliamente el inclisirán, el primer siRNA, aprobado para uso clínico en el ámbito cardiovascular y que se dirige al bloqueo del ARNm de PCSK9, inhibiendo su síntesis. Se describe la estructura molecular y las principales características farmacológicas de inclisirán. Finalmente, y dentro de la lucha frente a la proteína PCSK9, se describen nuevos abordajes que actualmente están en desarrollo, entre ellos las vacunas, la edición génica mediante la tecnología CRISPR-Cas9 para silenciar el gen de PCSK9, los péptidos macrocíclicos inhibidores de la interacción de PCSK9 con el receptor LDL y las adnectinas, dirigidas a bloquear la unión de PCSK9 a este último receptor.

En el último artículo de la monografía, titulado «Eficacia, beneficio y seguridad de inclisirán», el Dr. López Miranda trata de la eficacia, el beneficio y la seguridad del inclisirán. En este artículo se describe el amplio programa de ensayos clínicos, denominado «programa Orion», en los que se han estudiado los efectos de dicho fármaco sobre el metabolismo lipídico y su seguridad. En el programa Orion se incluyeron pacientes de alto riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica o con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (ACVD) y los afectos de hipercolesterolemia familiar (HF). Así mismo, se describen los resultados de los estudios realizados en vida real y los ensayos clínicos de prevención cardiovascular que actualmente están en curso, para concluir con una revisión detallada de la seguridad del fármaco, en la que se menciona que sus efectos secundarios son similares a los del placebo. En el artículo se expone como inclisirán permite una disminución del cLDL de alta intensidad que también se extiende a otros lípidos aterogénicos, y de la proteína PCSK9, mediante una administración subcutánea basal, a los 3 meses y posteriormente cada 6 meses, como una pauta de mantenimiento a largo plazo.

Esperamos que este número monográfico permita familiarizarse con los nuevos fármacos hipolipemiantes y cubra las expectativas de los facultativos que en su día a día se dedican a tratar las dislipemias y, en definitiva, a prevenir las enfermedades cardiovasculares.