

## Inclisiran: una introducción

### *Inclisiran: an introduction*

Dr. Alfredo Lozada<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Médico cardiólogo, Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina

El área de la lipidología terapéutica ha cambiado de manera pronunciada el tratamiento de los pacientes con niveles muy elevados de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y que no pudieron controlarse adecuadamente con el uso de estatinas. El uso de terapias combinadas con ezetimibe, inhibidores de la PCSK9 y, recientemente, con ácido bempedoico, demostró potenciación y sinergia sobre el efecto hipolipemiante y su consecuencia clínica, la reducción de los eventos cardiovasculares.

El descubrimiento de la regulación que hace la proteína PCSK9 sobre los receptores de LDL fue un gran avance. La inhibición de la PCSK9 genera una reducción pronunciada en los niveles de LDLc. Esta gran respuesta llevó a las farmacéuticas a desarrollar los anticuerpos monoclonales contra dicha proteína en forma muy rápida. Luego de conocer los resultados cardiovasculares favorables provenientes de grandes ensayos clínicos que evaluaron el uso de anticuerpos monoclonales, estos potentes fármacos rápidamente llegaron al mercado, pero con precios altos y una forma de administración subcutánea quincenal.

Los problemas de adhesión son frecuentes al administrar fármacos hipolipemiantes. Algunos pacientes se resisten a las inyecciones o toman de manera irregular los medicamentos de administración diaria en forma oral.

Los problemas relacionados con el alto costo, el acceso y la adhesión favorecieron el desarrollo de nuevos agentes. Una nueva forma de inhibir

a la PCSK9, el inclisiran, muestra mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos innovadores, que permiten administrarlo en forma semestral, manteniendo su eficacia lipídica pero mejorando la adhesión.

#### **¿CUÁL ES EL MECANISMO INNOVADOR POR EL CUAL ACTÚA EL INCLISIRAN?**

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición directa del ARN mensajero que transcribe a la proteína PCSK9. El inclisiran es un ARN de interferencia pequeño (ARNip), que entra al núcleo de la célula y forma un complejo proteico llamado RISC/ARNip. Dicho complejo se une al ARN mensajero, favoreciendo su degradación y disminuyendo considerablemente la síntesis de PCSK9.

#### **¿QUÉ DIFERENCIAS EXISTEN CON LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES INHIBIDORES DE LA PCSK9?**

El inclisiran actúa de una manera muy diferente a los anticuerpos monoclonales inhibidores de la PCSK9. La función de la PCSK9 es inhibir el reciclado del receptor de LDL. Cuando disminuimos los niveles de PCSK9 por diferentes mecanismos, favorecemos el reciclado del receptor de LDL, que son más eficientes en disminuir los niveles de LDLc. Ahora bien, mientras que los anticuerpos monoclonales neutralizan a la PCSK9 en el tejido extracelular, el inclisiran inhibe en forma directa la síntesis celular de PCSK9, interfiriendo con el ARM mensajero.

## ¿CUÁL ES LA EFICACIA LIPÍDICA DEL INCLISIRAN?

Los estudios en fase I y II demostraron una reducción significativa y sostenida en los niveles de LDLc, cercana al 50%, con inyecciones semestrales de inclisiran, en comparación con placebo.

Otros estudios clínicos en fase III confirmaron dicha eficacia lipídica en diferentes escenarios clínicos, como la hipercolesterolemia familiar, la enfermedad cardiovascular establecida o en pacientes de alto riesgo cardiovascular. Actualmente se encuentran en curso estudios en fase III que tienen como objetivo demostrar si la disminución del LDLc lograda con estos fármacos se traduce en un beneficio cardiovascular.

## ¿QUÉ DEBERÍAMOS SABER SOBRE SU SEGURIDAD?

La seguridad del inclisiran es diferente a la de los anticuerpos monoclonales. Estos últimos son fármacos que muestran muy pocos efectos adversos debido a su mecanismo muy específico de unión a la PCSK9. Las moléculas pequeñas, como el inclisiran, y a diferencia de las moléculas grandes, tienen la capacidad de unirse a más sitios con posibles acciones no deseadas. No están muy definidos los sitios donde podría unirse el inclisiran, pero se ha descrito una frecuencia un poco más alta de efectos adversos que con los anticuerpos monoclonales. Los efectos adversos más comunes que se han informado son cefalea, diarrea, nasofaringitis,

dolor o reacciones en el sitio de inyección, mialgias, así como síntomas de tipo gripal.

## ¿CUÁLES SON LAS RECOMENDACIONES ACTUALES SOBRE SU UTILIZACIÓN Y CUÁLES SON LAS PERSPECTIVAS PARA EL FUTURO?

Las directrices norteamericanas y europeas desde 2016 y sus actualizaciones en 2018 y 2019 han recomendado, como estrategia hipolipemiante adicional, el uso de anticuerpos monoclonales inhibidores de la PCSK9, como un tercer agente, luego de las estatinas y el ezetimibe. Hace 2 años, el inclisiran fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA). Finalmente, un documento de posición norteamericano recientemente publicado sobre el uso de terapias no estatínicas, establece que podría recomendarse la administración de inclisiran como fármacos adicional, fundamentalmente en los pacientes de mayor riesgo cardiovascular que no alcanzan los objetivos de LDLc con la terapia convencional.

La comercialización del inclisiran se ha llevado a cabo bajo una perspectiva orientada hacia la salud pública. En ese sentido, el *National Health Service* (NHS) del Reino Unido fue un pionero en considerar y efectivizar su utilización. En nuestro país, el fabricante ha buscado comercializarlo a través de acuerdos con instituciones gubernamentales de salud, emulando lo ocurrido en otras regiones del mundo.