

Dislipidemias hoy: Nuevos estándares, nuevas metas

Sociedad Paraguaya de Medicina Interna

Asunción, Paraguay

18 de Julio del 2.025

Prof. Dr. Jorge Enrique Solano-López F.A.C.P.

- Juan, empleado, 60 años
- MC: Acude a control clínico.
- Disnea al subir escaleras.
- PA 165/90 Fcia C. 95/m Regular
IMC 35 CA 120 cm
No soplos cardíacos ni carotídeos

- APP:

- Diabetes Mellitus 2 (8 años) Tto: Metformina 850 x 2 + Glimepirida 4
- Hipertensión arterial (10 años) Tto: Valsartan 160 + Bisoprolol 5
- Dislipidemia (CT y TG elevados) Tto: Atorvastatina 40
- Tabaquismo durante 20 años. Abandonó hace 8 meses
- Hace 8 meses: Síndrome coronario agudo: IAM SEST.
Angioplastia, stents en DA y CX, Hipoquinesia anterior FE 55%

Glucemia	126 mg/dL
HbA1c	7,2%
Cr.	0.9 mg/dL
eGFR	74 ml/min/1.7

CT	156 mg/dL
TG	195 mg/dL
HDL-C	44 mg/dL
LDL - C	83 mg/dL
no-HDL-C	112 mg/dl

PCR us	2,85 mg/dl
--------	------------



CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS

Las alteraciones cuantitativas de las concentraciones de colesterol y triglicéridos son las mejor conocidas, disponiéndose de robustas evidencias que las asocian a la predisposición a padecer enfermedades vasculares y pancreatitis en el caso de los triglicéridos. Actualmente puede determinarse el número de partículas lipoproteicas y su tamaño mediante técnicas de resonancia magnética; incluso las concentraciones de lípidos consideradas dentro del intervalo de la normalidad con-

DEFINICIÓN DE DISLIPIDEMIA ?

(colesterol total menos HDL). La Lp(a) es una LDL a la que se añade una molécula de apo (a). Sus concentraciones están reguladas genéticamente, y por encima de 50 mg/dL se asocian a riesgo cardiovascular. Las concentraciones de colesterol adecuadas dependen del riesgo cardiovascular global de cada individuo. Las cifras aconsejables, más que normales, para la población general son *colesterol total inferior a 200 mg/dL (5,2 mmol/L)* y *triglicéridos inferiores a 150 mg/dL (1,7 mmol/L)* (v. más adelante el diagnóstico y el tratamiento de las hiperlipemias). Las tablas 220-1 y 220-2 muestran la clasificación básica de las hiperlipemias según los lípidos y lipoproteínas acumulados en plasma. El primer paso en la clasificación de las hiperlipemias es su diferenciación entre las formas *primarias* y las *secundarias*, donde estas últimas son aquellas en que el aumento en la concentración lipídica no se debe a la presencia de alteraciones propias en el metabolismo lipoproteico. Sin embargo, se debe tener presente que, dada la frecuencia de las alteraciones lipoproteicas, es común su coexistencia. En la tabla 220-3 se indica la clasificación de las hiperlipoproteinemias primarias y su mecanismo

ATHEROSCLEROSIS

Kannel W. et al

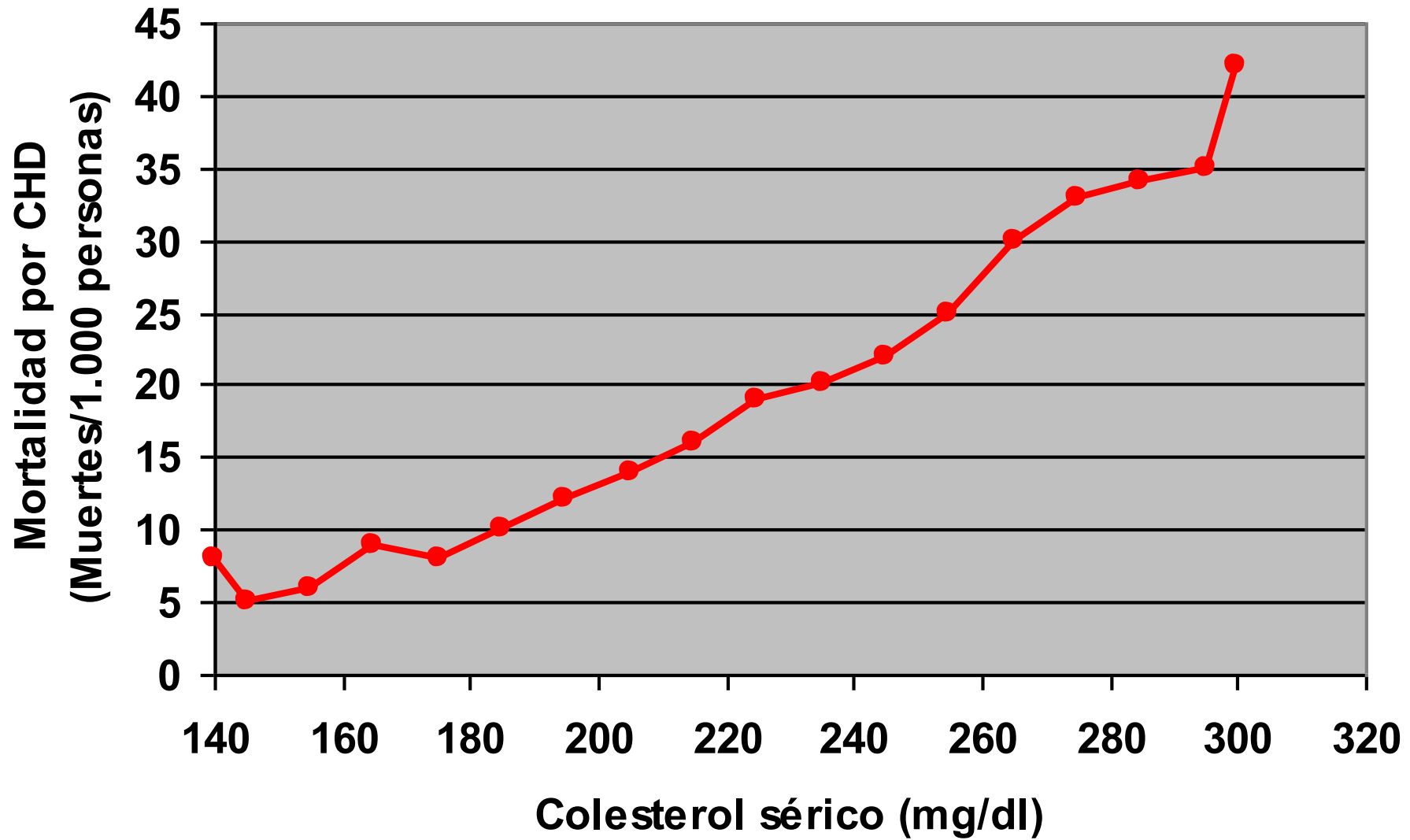
Factors of Risk in the Development of Coronary Heart Disease
Six year follow-up experience

THE FRAMINGHAM STUDY

Annals of Internal Medicine, 1961; 55:33-50

Importancia del Colesterol plasmático
para predecir el riesgo coronario futuro

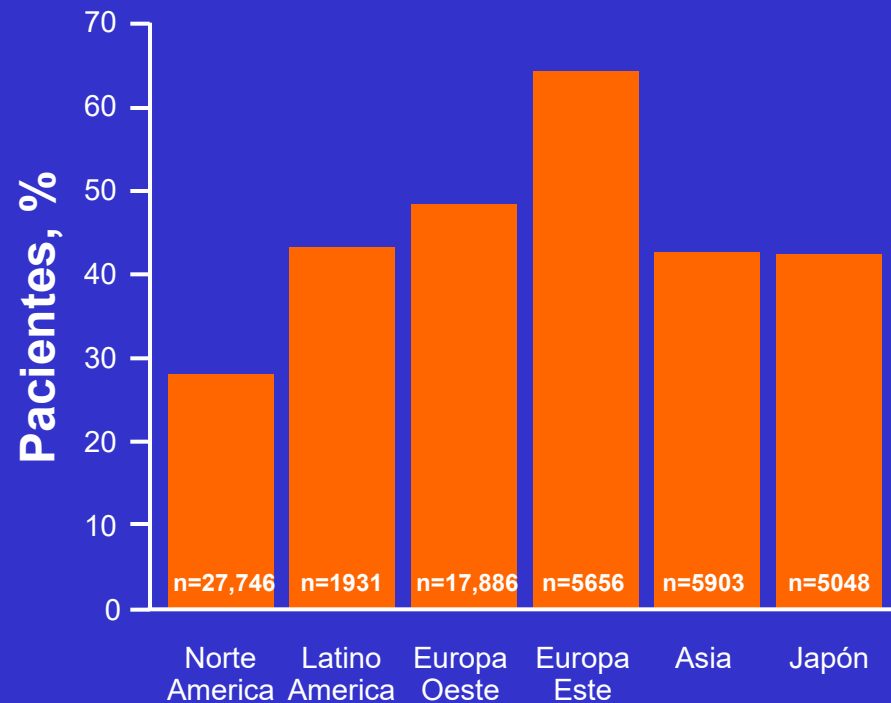
COLESTEROL Y MORTALIDAD CV



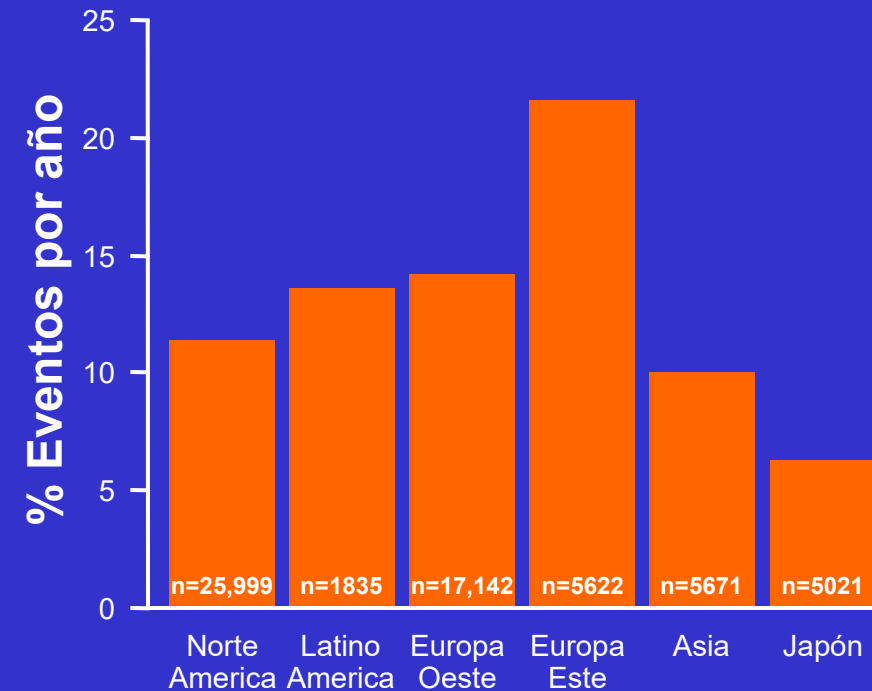
Estudio MRFIT

PREVALENCIA e IMPACTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA

Reducción de Aterotrombosis del Registro Continuo de Salud (REACH).



Pacientes con CT > 200 mgrs/dl



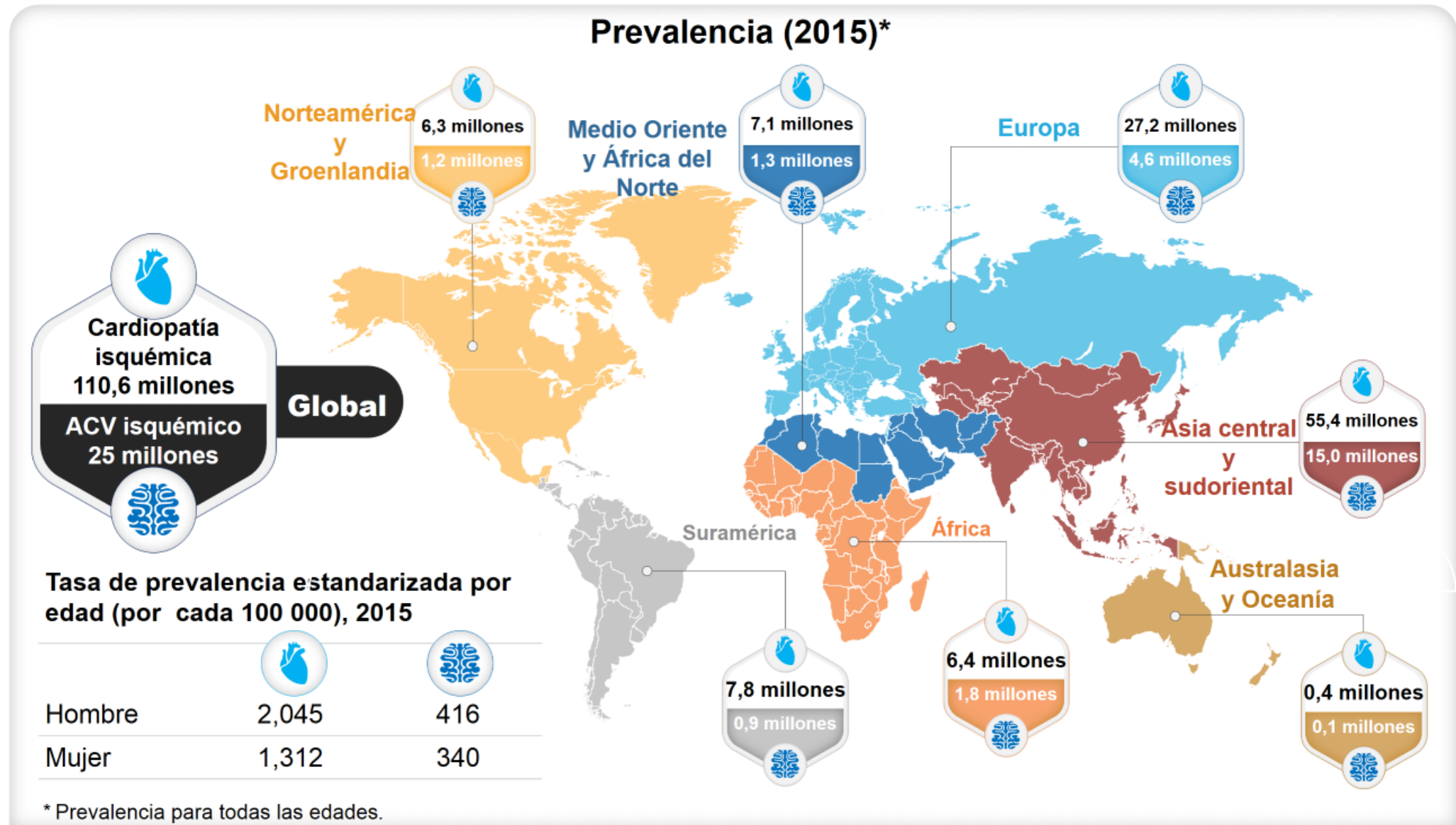
% Eventos

^acMuerte cardiovascular, infarto de miocardio, ACV, o hospitalización por un evento aterotrombótico

CT=Colesterol total

Adapted from Steg PG et al. *JAMA*. 2007;297:1197–1206; Bhatt DL et al. *JAMA*. 2006;295:180–189.

La ASCVD afecta a más de 135 millones de personas en todo el mundo



La enfermedad cardiovascular (ECV) es una de las principales causas de muerte en el mundo¹⁻³

- La enfermedad cardiovascular (ECV) causa alrededor de 31 % (17,9 millones) de las muertes en todo el mundo:²
 - El 45 % (3,9 millones) de todas las muertes en Europa.⁴
 - El 23 % (0,65 millones) de todas las muertes en los EE.UU.⁵
- La ECV también es una de las principales causas de muerte prematura y representa alrededor de 6,2 millones de muertes prematuras en todo el mundo cada año en personas de 30 a 70 años.⁶

La ECV cobra más vidas cada año a nivel mundial que otras enfermedades no transmisibles.⁷



Enfermedad cardiovascular
17,9 millones



Cáncer
9,0 millones



Enfermedades respiratorias
3,9 millones



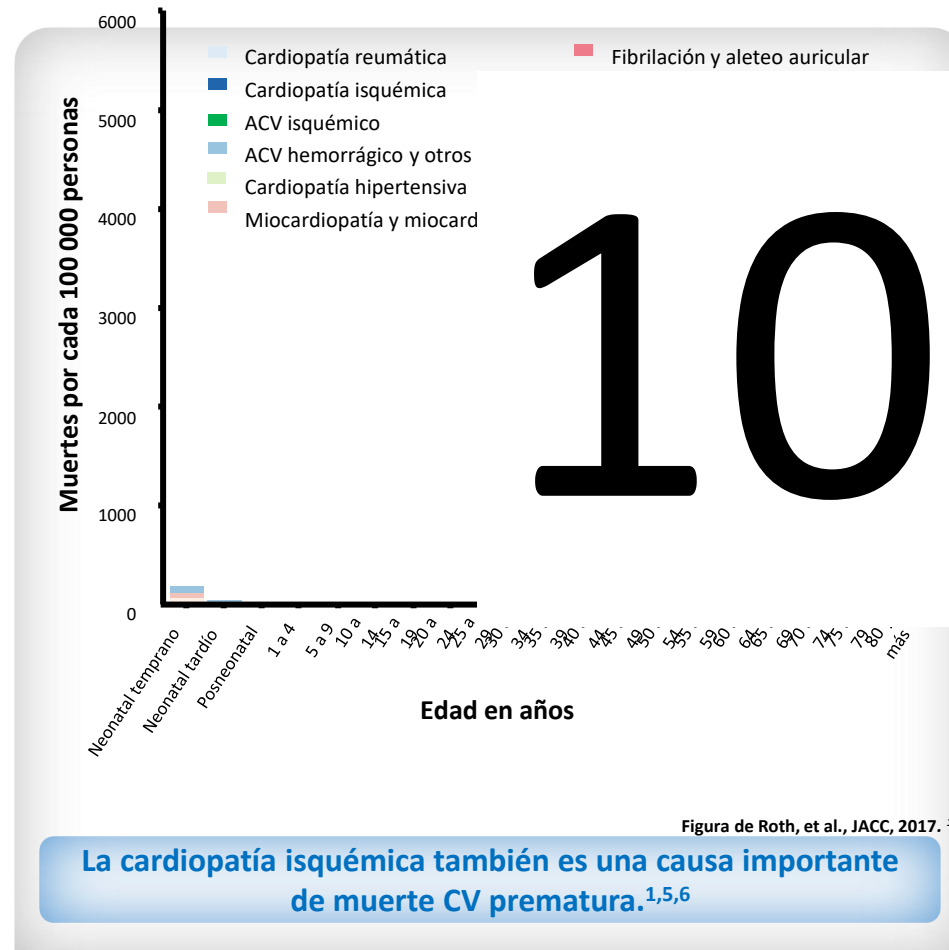
Diabetes
1,6 millones

Muertes por año a nivel
mundial

1. Roth GA, *et al.* J Am Coll Cardiol. 2017; 70(1):1-25; 2. [WHO Fact cardiovascular-diseases. 2017](#) [Accessed July 2020]; 3. Foreman KJ, *et al.* Lancet. 2018; 392(10159): 2052-90; 4. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European heart network; 5. Kochanek KD, *et al.* National Vital Stat Rep. 2019; 68(9); 6. Cao B, *et al.*, Lancet Glob Health 2018; 6(12): e1288-96; 7. [WHO Fact sheet non-communicable diseases. 2018](#) [Accessed July 2020].

La cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte CV en todo el mundo y se estima que se mantenga hasta 2060^{1,2}

Tasa de mortalidad por causas cardiovasculares y por edad (2015)¹



Número absoluto de muertes a nivel mundial (2015)¹

8,9 millones

Alrededor de dos tercios de 17,9 millones de muertes CV

3,0 millones



En los últimos 60 segundos, ~34 personas con aterosclerosis en todo el mundo han muerto a causa de un IAM o un accidente cerebrovascular.^{3,4}

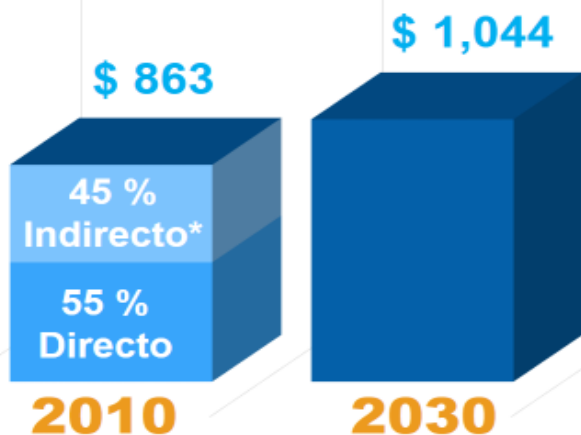
1. Roth GA, et al. J Am Coll Cardiol. 2017; 70(1):1-25; 2. [WHO. Projections of mortality and causes of death, 2016 to 2060. Health statistics and information systems.](#) [Consultado en mayo 2020]; 3. Barquera S, et al. Arch Med Res. 2015; 46(5):328-38; 4. Worldometer. World population by year. 2019; 5. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European heart network; 6. Chen Y, et al., JAMA Cardiol. 2019; 4(12):1230-8.

Las ECV tienen una carga económica importante

Global¹

Costo relacionado con ECV
(principalmente cardiopatía
isquémica y ACV)[^]

US\$ en billones



[^] También incluye IC crónica.

* Pérdida de productividad por discapacidad o muerte prematura, o pérdida de tiempo laboral debido a una enfermedad o por la necesidad de buscar atención médica.

Europa²

Costo relacionado con ECV (2015)
210 billones de euros



€ 59 billones

Cuidados
informales



Costo directo

Pérdidas de productividad



€ 45 billones

Cuidados
informales



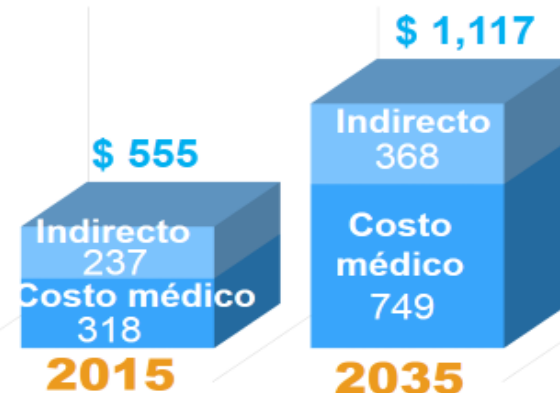
Costo directo

Pérdidas de productividad

EE.UU.^{3,4}

ECV (incluyendo ACV)

US\$ en billones



Para 2035, se prevé que los
costos sean 3 veces más en 80
años o más y
2 veces más de 65 a 79 años.^{3,4}



Índice/hospital IM: **US\$ 18,931**

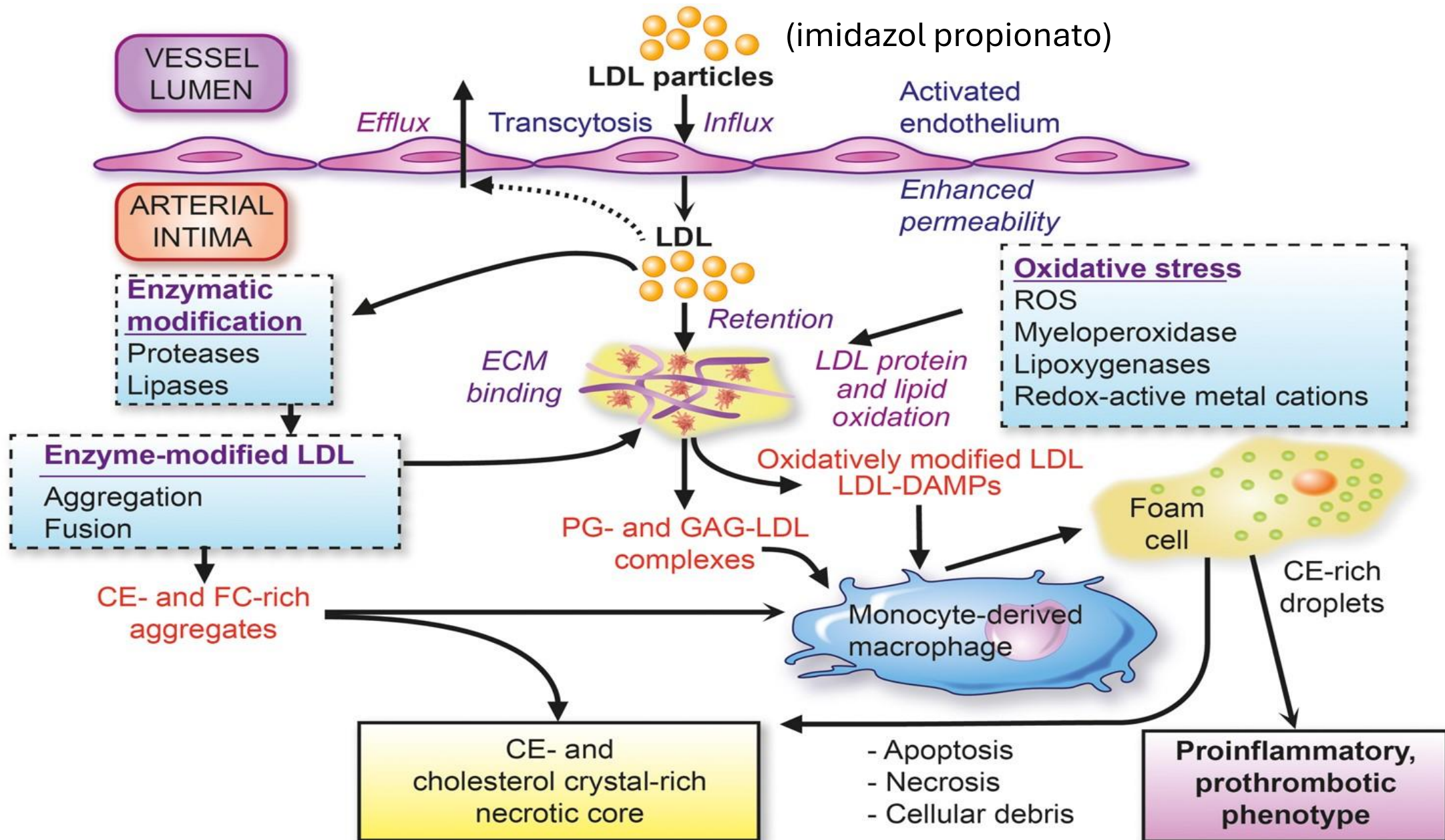
1 año post-alta: **US\$ 8,037**

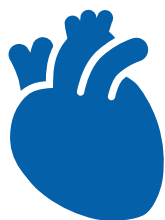
**El 48 % de los pacientes fueron
readmitidos antes de 1 año.⁵**

La disminución del C-LDL elevado hasta los objetivos recomendados por las guías puede ayudar a reducir los costos asociados con el manejo de las ECV.⁶

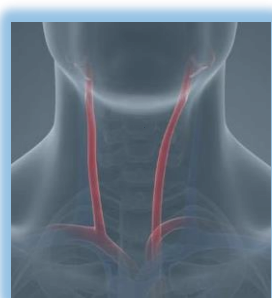
ImP ?

(imidazol propionato)





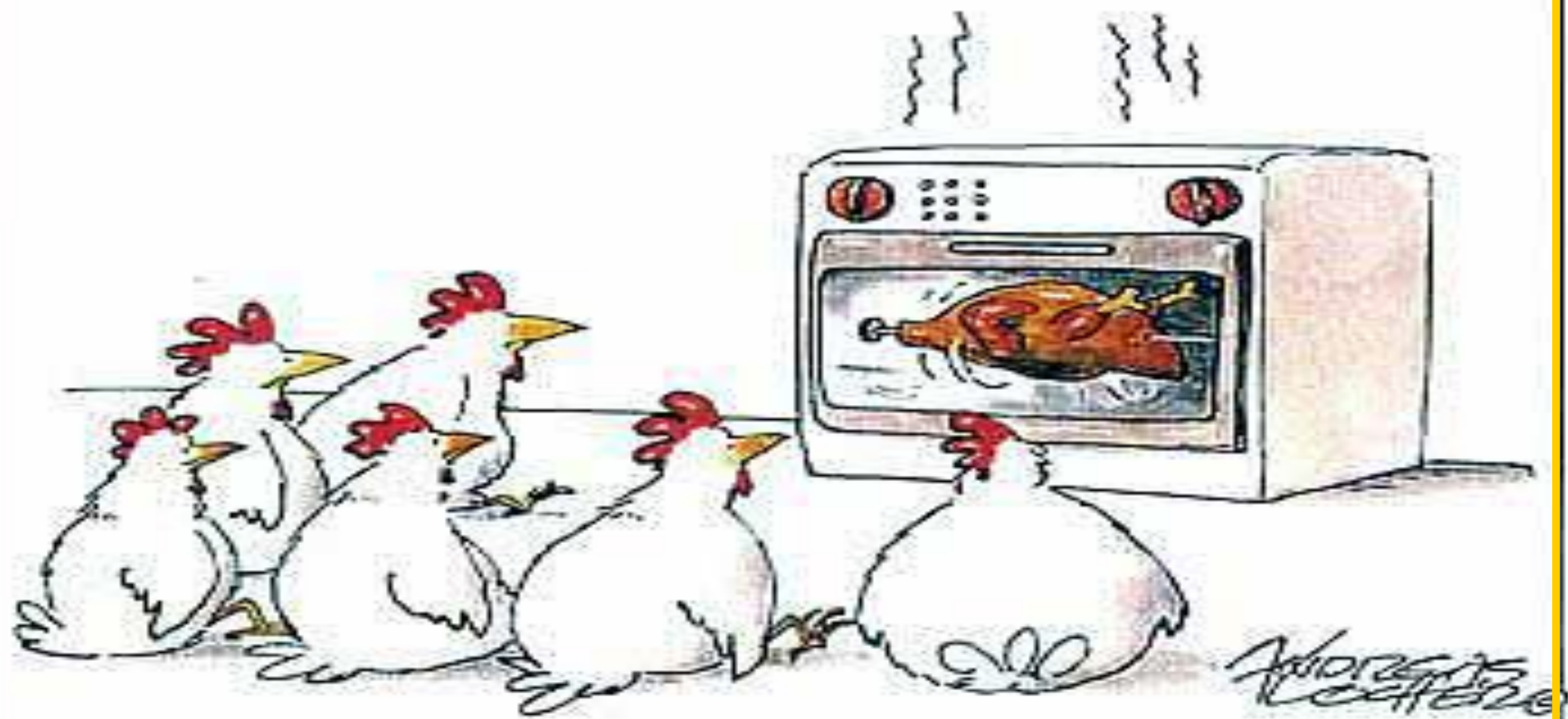
La ECV aterosclerótica **comienza tempranamente**, desde la infancia.



PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Imágenes no invasivas **71% y el 43%** de los hombres y mujeres de mediana edad tienen **aterosclerosis subclínica**¹.

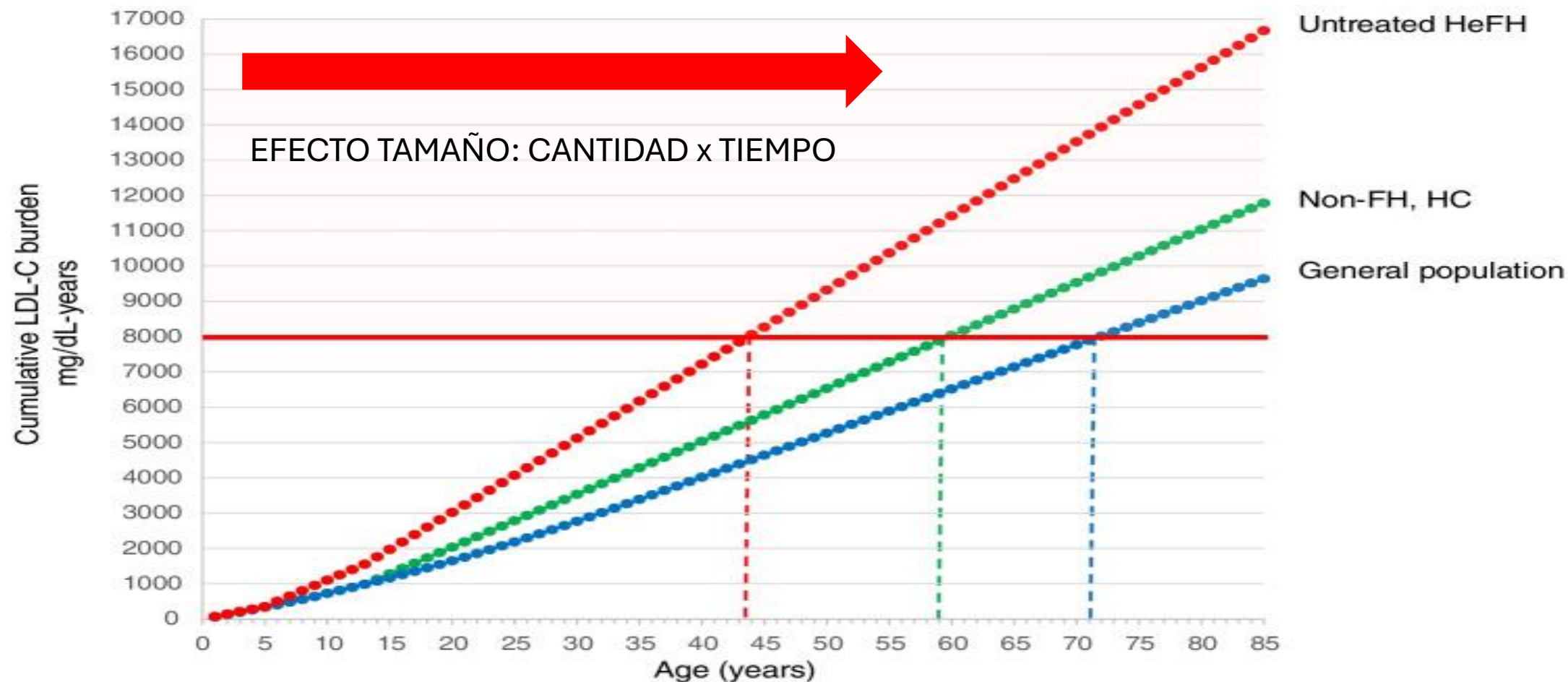


Numerosos **estudios epidemiológicos, genéticos y de intervención** clínica han demostrado indiscutiblemente que las lipoproteínas de baja densidad son “**la causa**” de este proceso.



REALITY-TV

Exposición acumulada: años x nivel LDL-C



Tanto la magnitud absoluta como la duración de la exposición al C-LDL determinan el riesgo de ASCVD

Efecto de la exposición acumulativa de C-LDL sobre la carga de placa y el riesgo de ECV

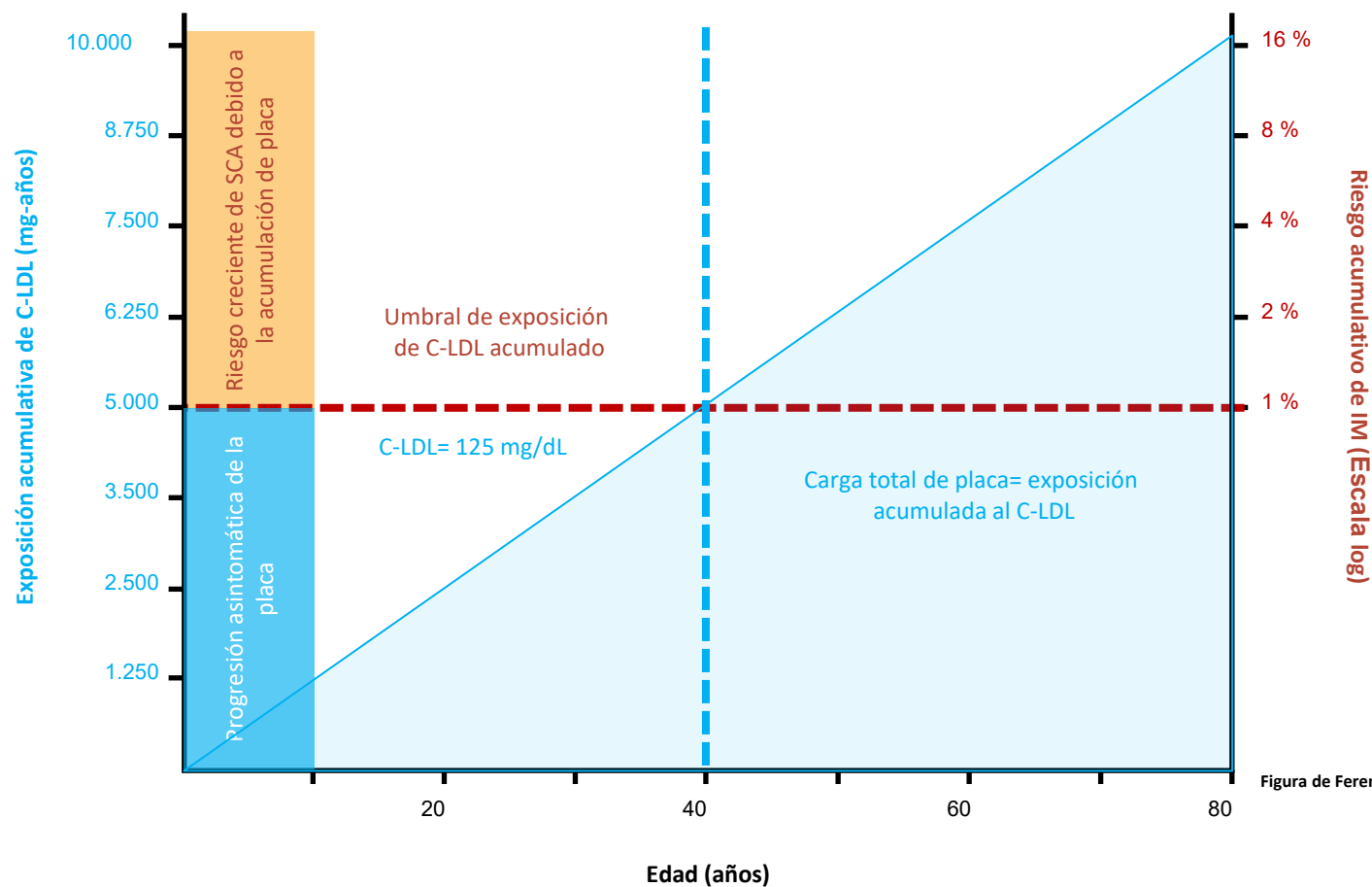
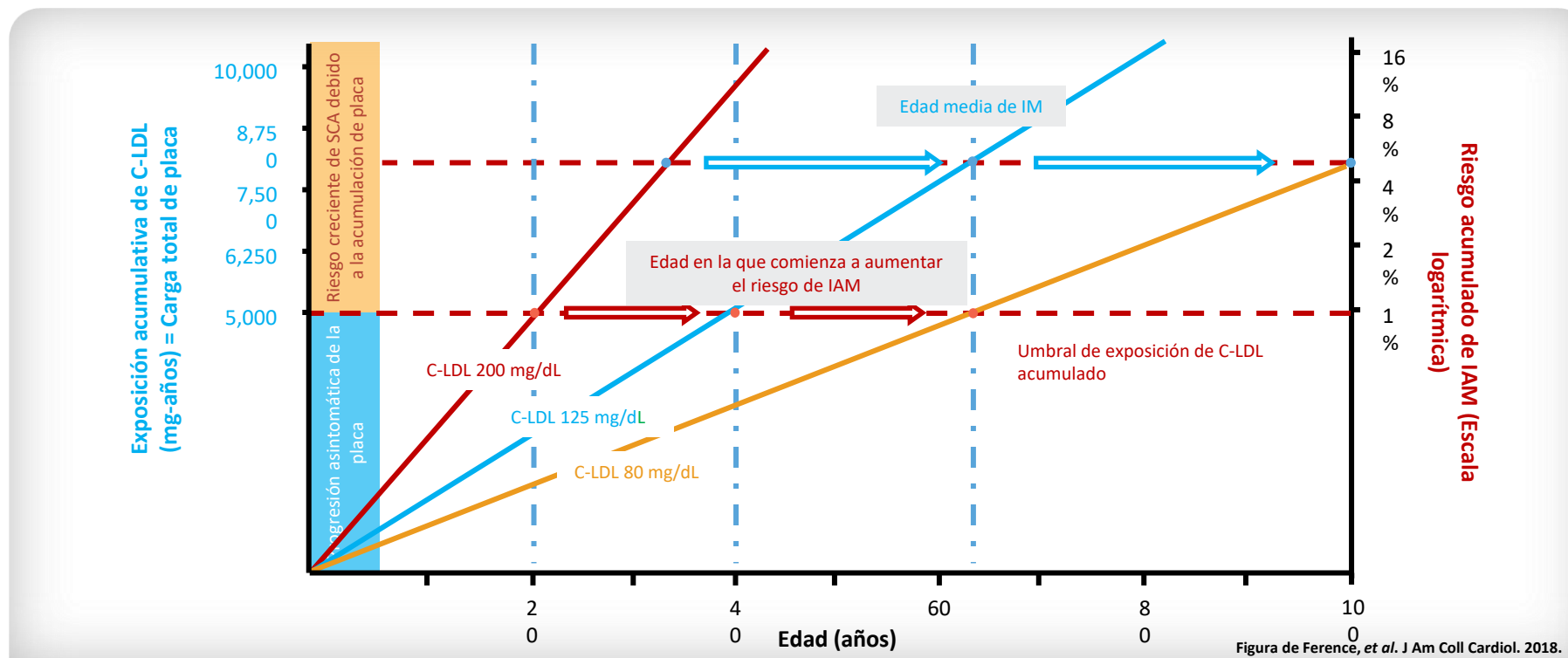


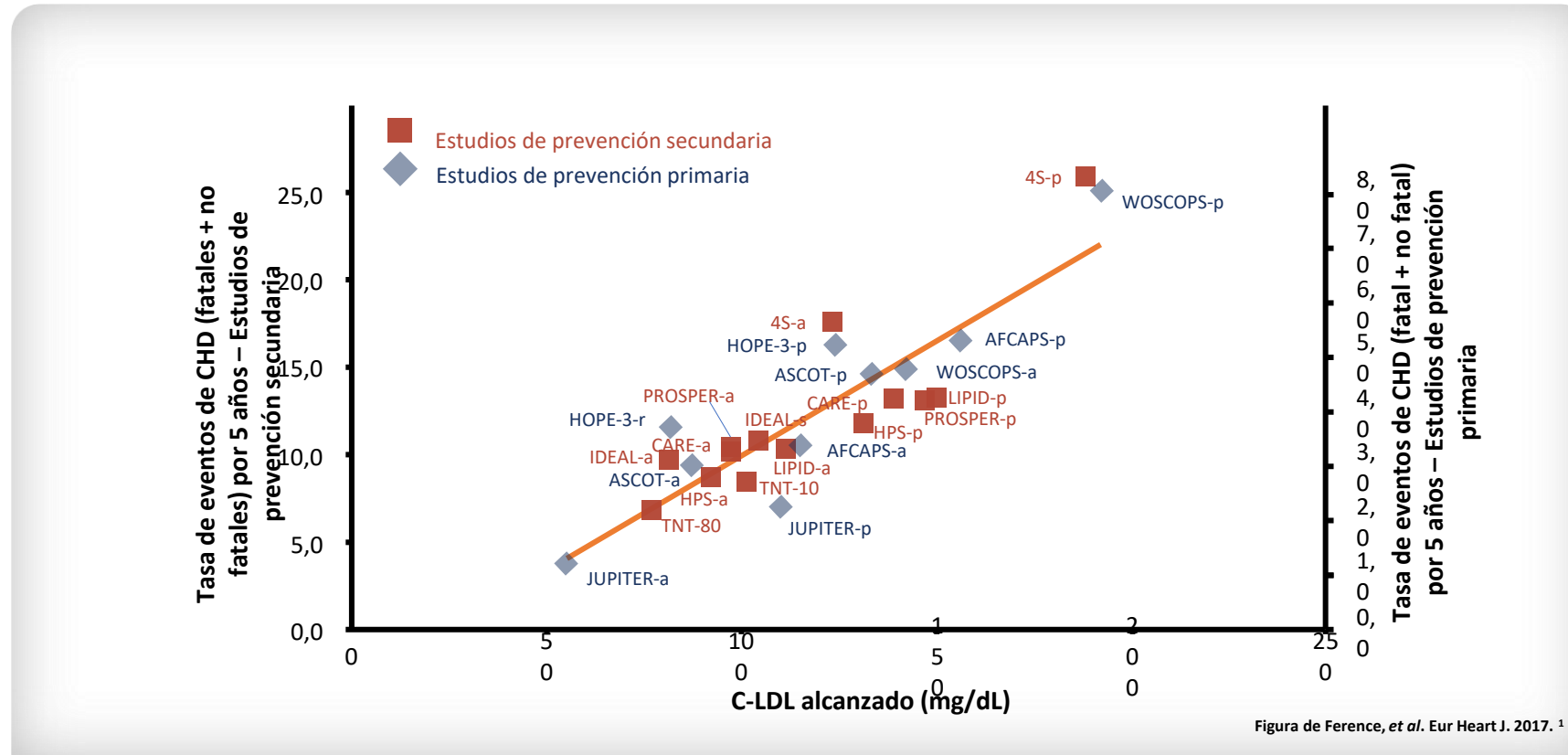
Figura de Ference, et al. J Am Coll Cardiol. 2018.²

Mantener la exposición a C-LDL por debajo del umbral reduce la carga de placa y previene el desarrollo de ASCVD



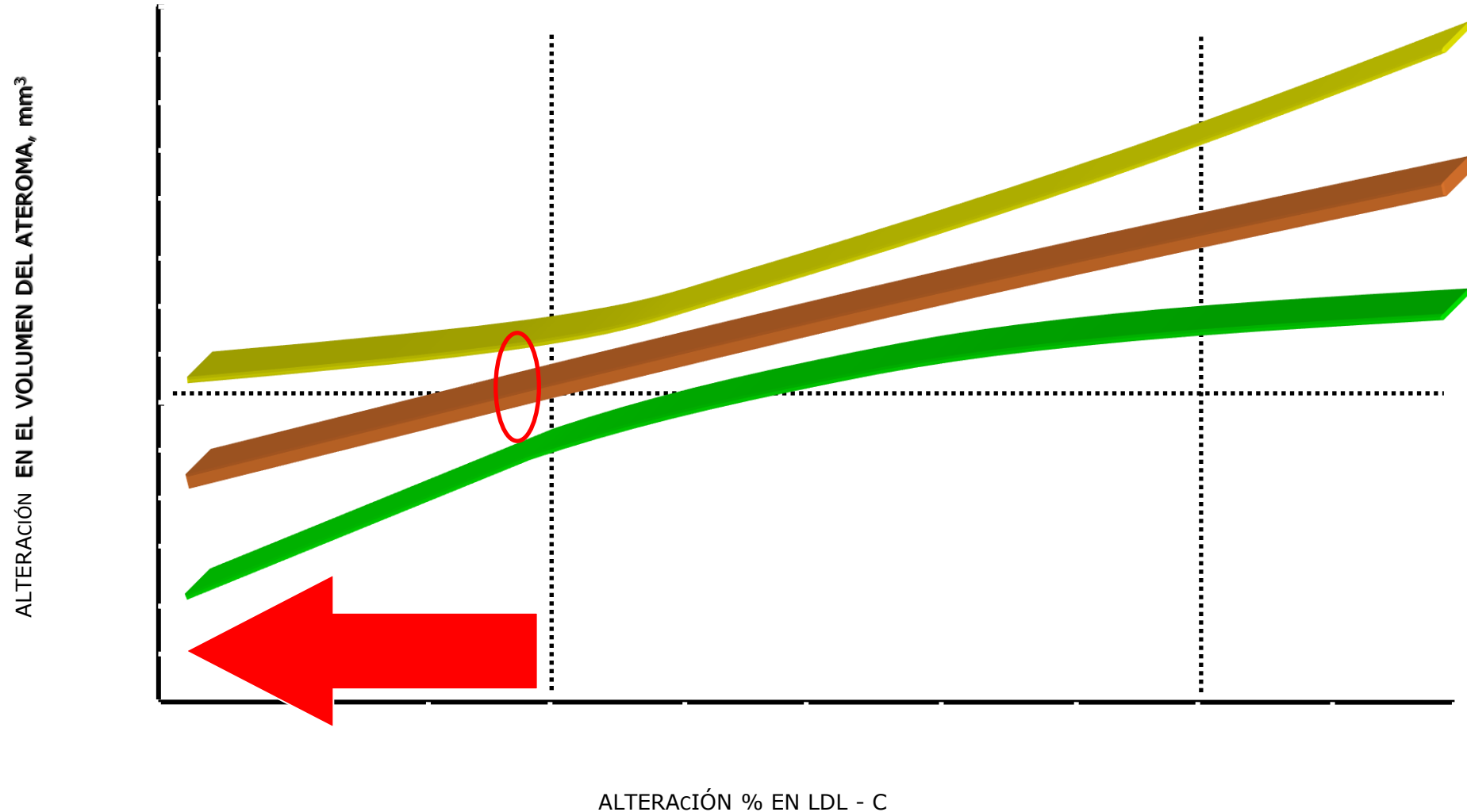
- Una vez que se ha superado el umbral de exposición acumulativa de C-LDL, la carga total de placa sigue aumentando en proporción a la concentración de C-LDL en plasma circulante.
- La incidencia de infarto de miocardio parece duplicarse con cada década de exposición al mismo nivel plasmático de C-LDL.

Existe una asociación fuerte y lineal entre el nivel de C-LDL alcanzado y la tasa absoluta de eventos CV

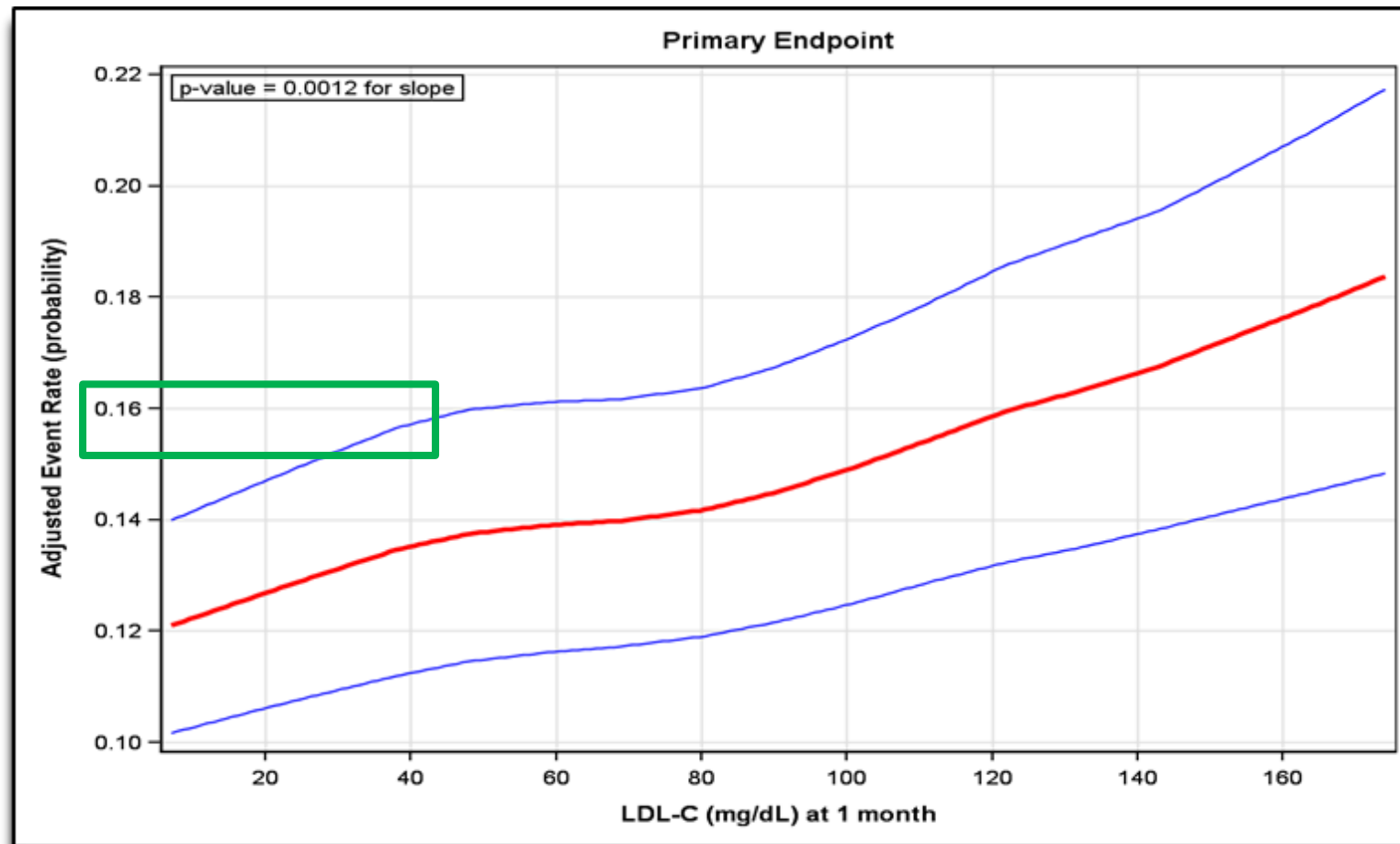


- Las líneas de tendencia para ASCVD en la prevención primaria y secundaria son virtualmente superponibles, y están fuertemente y linealmente asociadas con el nivel absoluto de C-LDL alcanzado.

PARA EVITAR LA PROGRESIÓN DEL ATEROMA SON
NECESARIAS REDUCCIONES DE
 $\geq 50\%$ del LDL-c



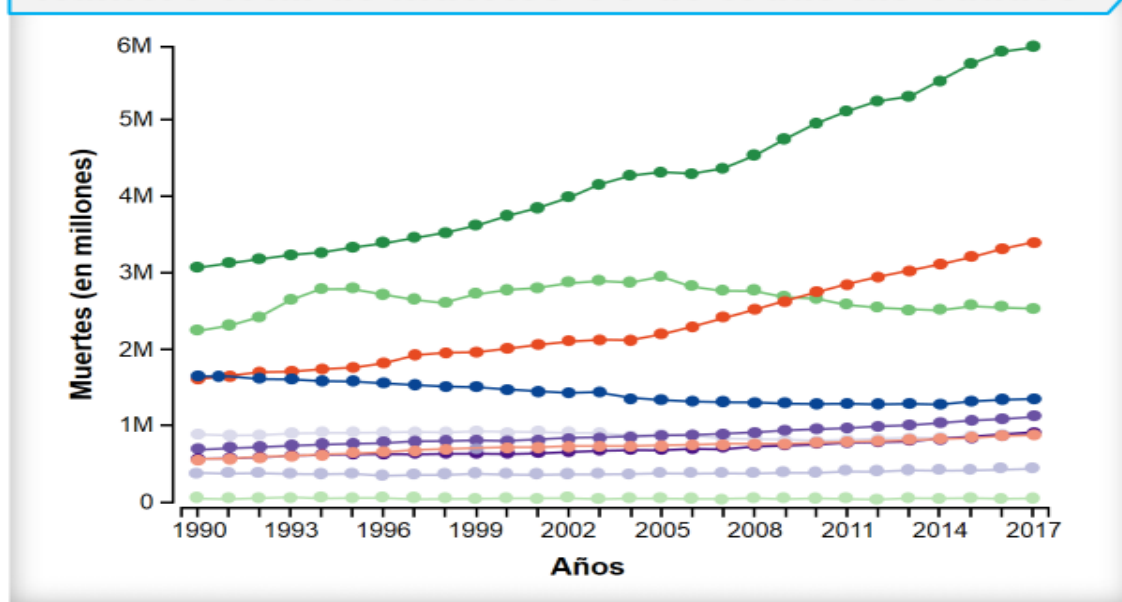
Seguimos observando beneficios CV con objetivos de LDL-C cada vez más bajos
aún no hemos alcanzado una meseta.



No han disminuido las muertes por CV en todo el mundo: la tendencia ha aumentado o se ha estancado en los últimos años

- La carga de muertes CV aumentaron 18,6 % entre 2009 y 2017 en las regiones de ingresos bajos y medios, la cual representó más de 75 % del total de muertes CV a nivel mundial en 2017.^{1,2}

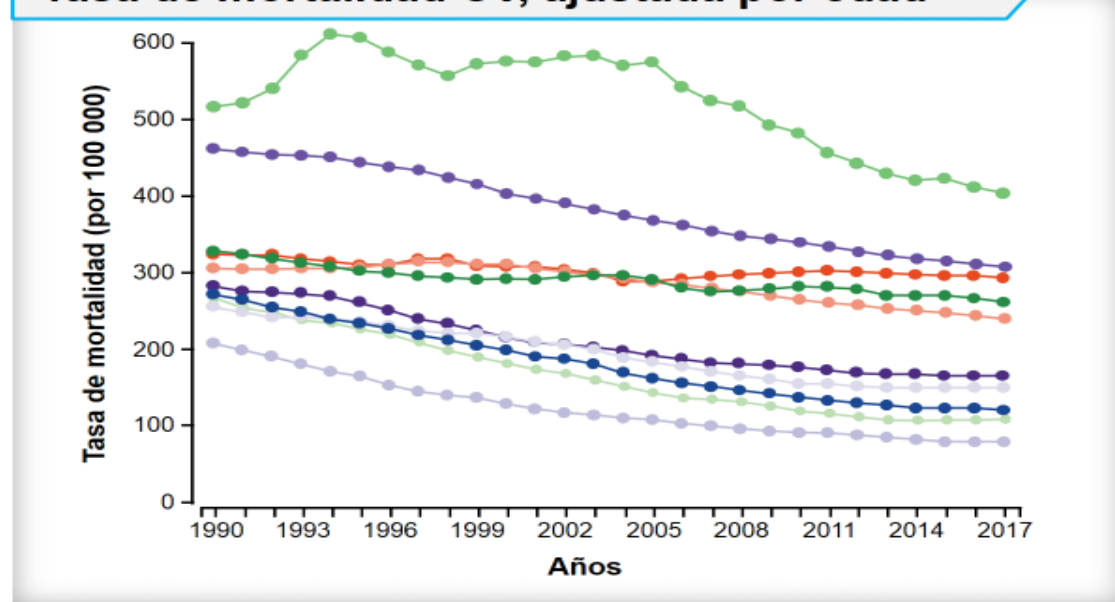
Número total de muertes CV de todas las edades¹



■ Sudeste de Asia, Este de Asia y Oceanía ■ Europa central, Europa del Este y Asia central
■ África subsahariana ■ Australasia ■ Asia-Pacífico (de altos ingresos) ■ Europa Oriental

- Sin embargo, la tendencia en la tasa de mortalidad CV se ha estancado en los últimos años, sin haber disminuido en la mayoría de las regiones, específicamente en las de ingresos altos^{1,3}

Tasa de mortalidad CV, ajustada por edad¹



■ América Latina y el Caribe ■ África del Norte y Medio Oriente
■ Estados Unidos ■ Sur de Asia

- En general, estas tendencias demuestran **la necesidad de una mayor inversión en la prevención y el tratamiento** de las ECV en todas las regiones del mundo.³

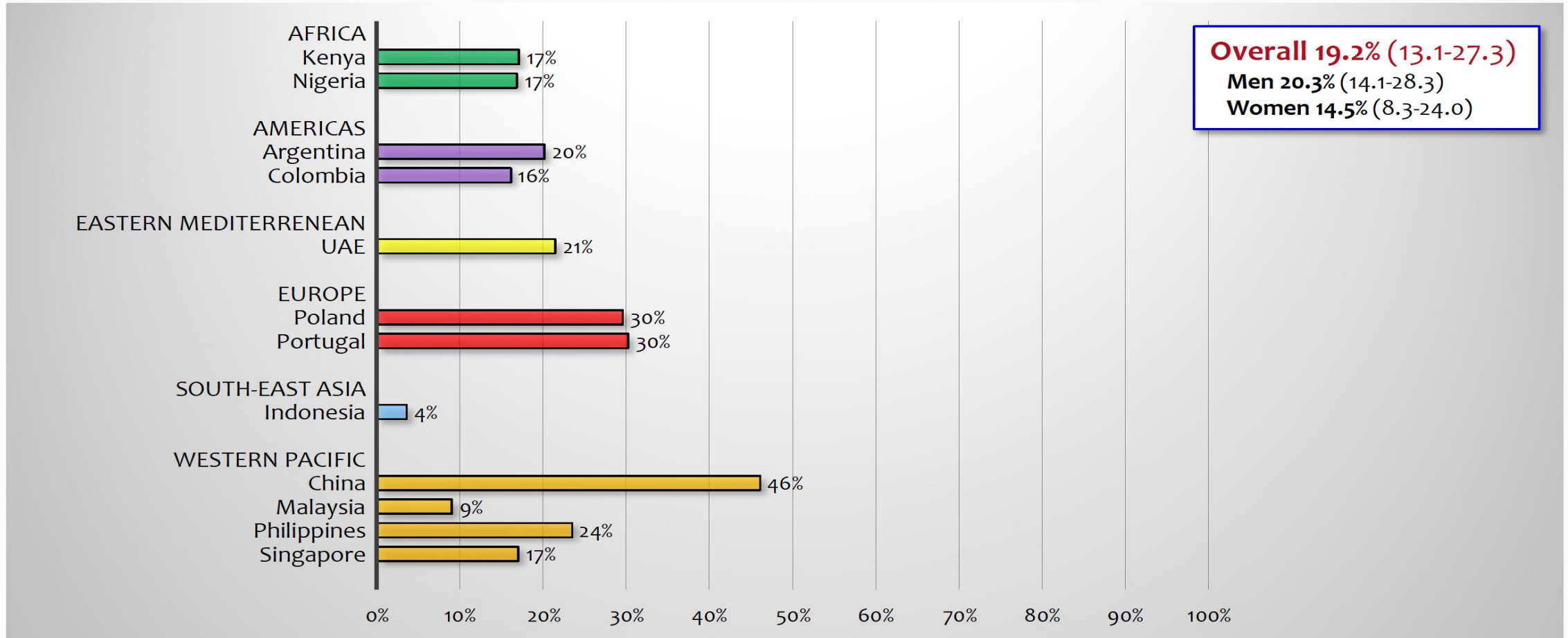
Alcance de metas en PS, datos actuales

(LDLc <55mg/dL)

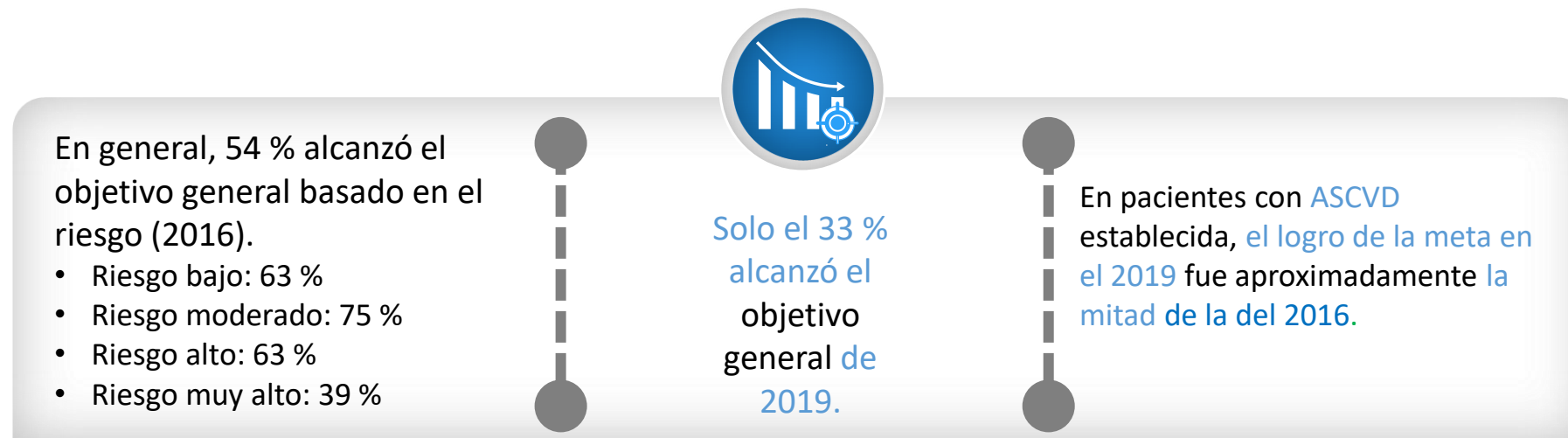


Achievement of LDL targets*

LDL cholesterol < 1.4 mmol/L



El estudio DA VINCI demuestra las brechas actuales en el logro de los objetivos ESC/EAS C-LDL de 2016 y 2019

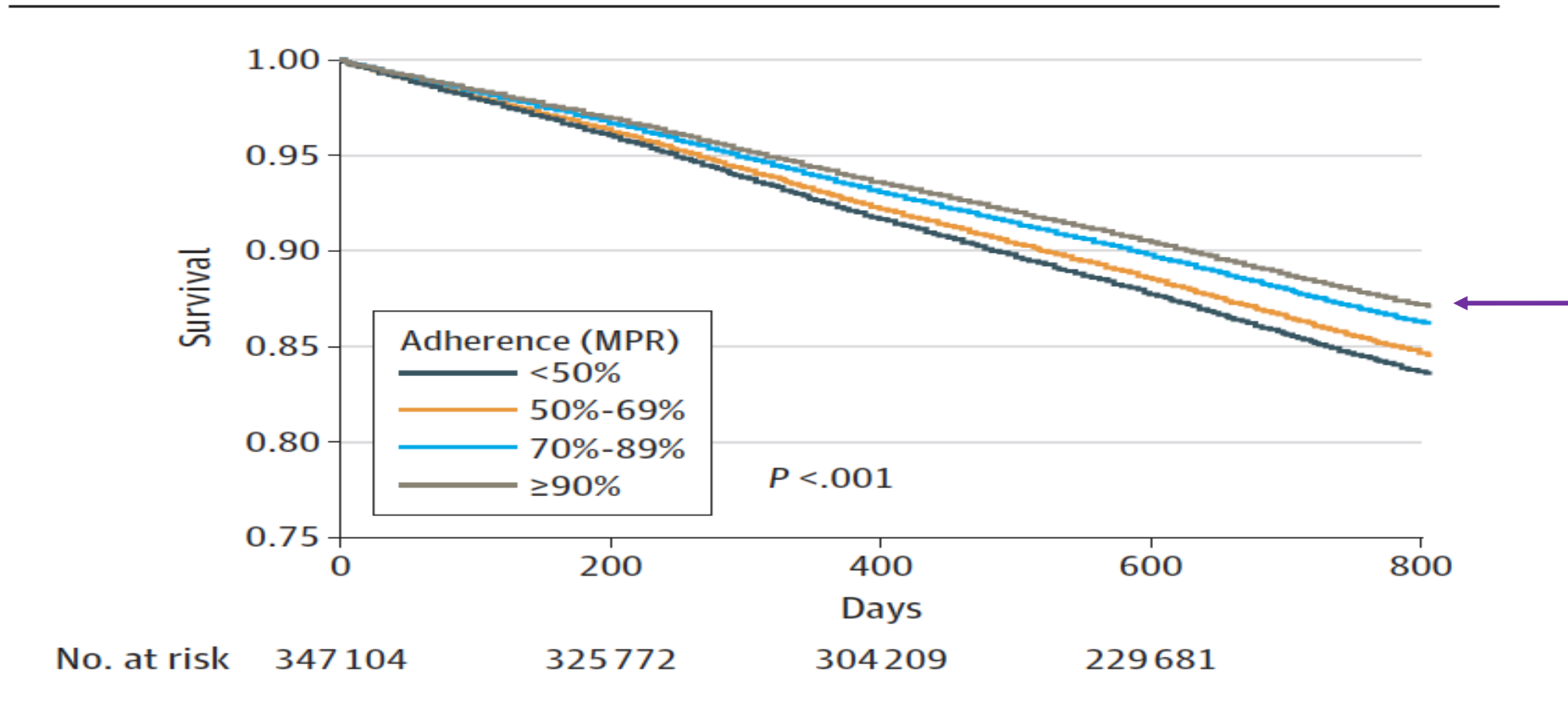


Razones potenciales por las que no se alcanzaron los niveles de C-LDL recomendados por las Guías ESC/EAS

- Falta de familiaridad del personal de atención médica (HCP, por sus siglas en inglés) con las pautas.
- Medicamentos de alto costo, como los inhibidores de PCSK9.
- Renuencia del paciente a ser tratado con terapias hipolipemiantes de alta intensidad.
- Preocupación por los eventos adversos relacionados con las estatinas.

Los autores concluyeron: “Incluso con estatinas optimizadas, es probable que se necesite una mayor utilización de terapias hipolipemiantes sin estatinas para reducir estas brechas en pacientes con mayor riesgo”.

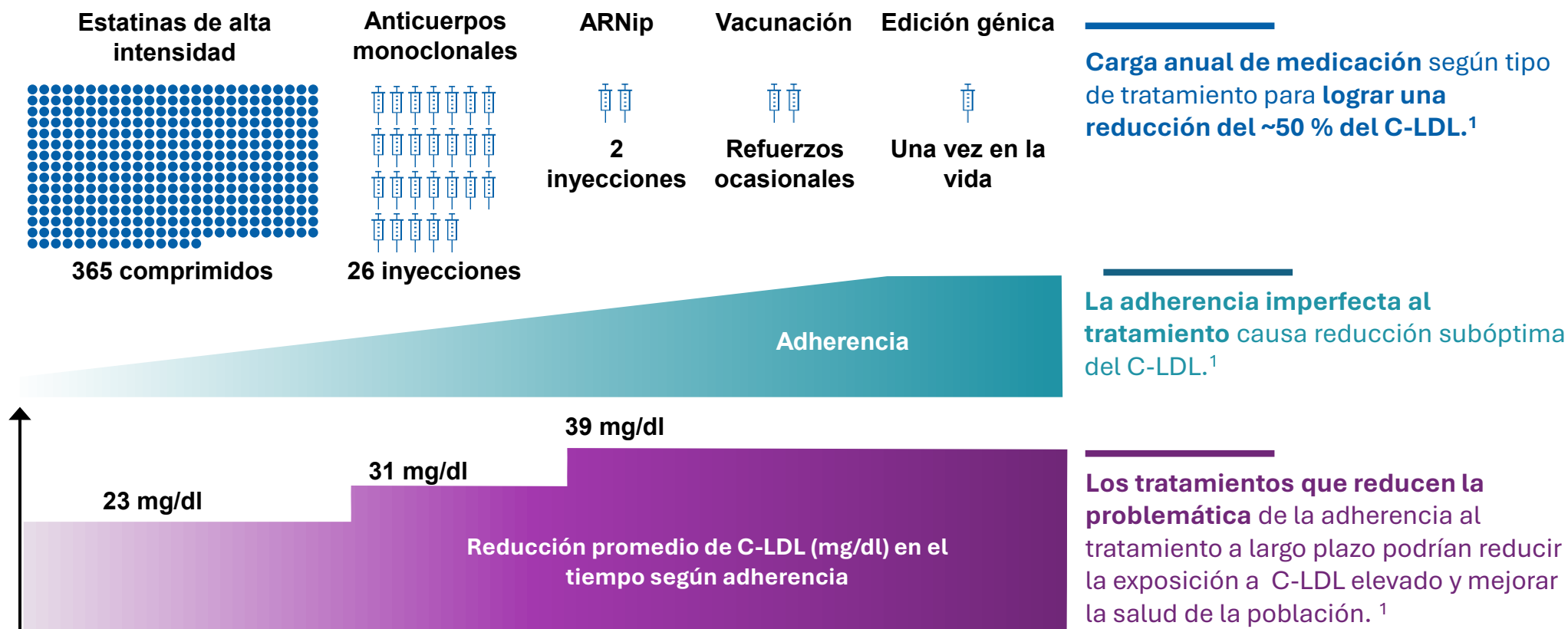
Adherencia al tratamiento: *fuerte correlación con sobrevida libre de eventos cardiovasculares*



MPR: medication possession ratio

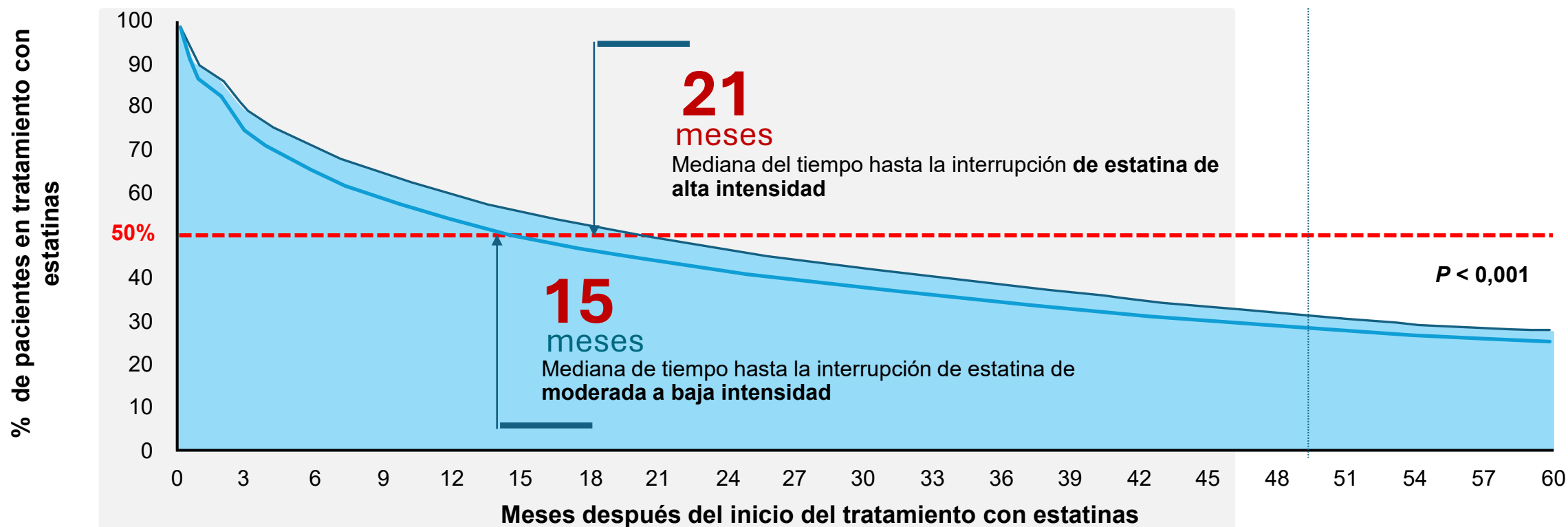
Rodríguez F, et al. JAMA Cardiol. 2019;4(3):206-213.

Adherencia y el control del C-LDL, de forma sostenida y a largo plazo



1. Brandts J, et al. Circulation. 2020;141(11):873-876.

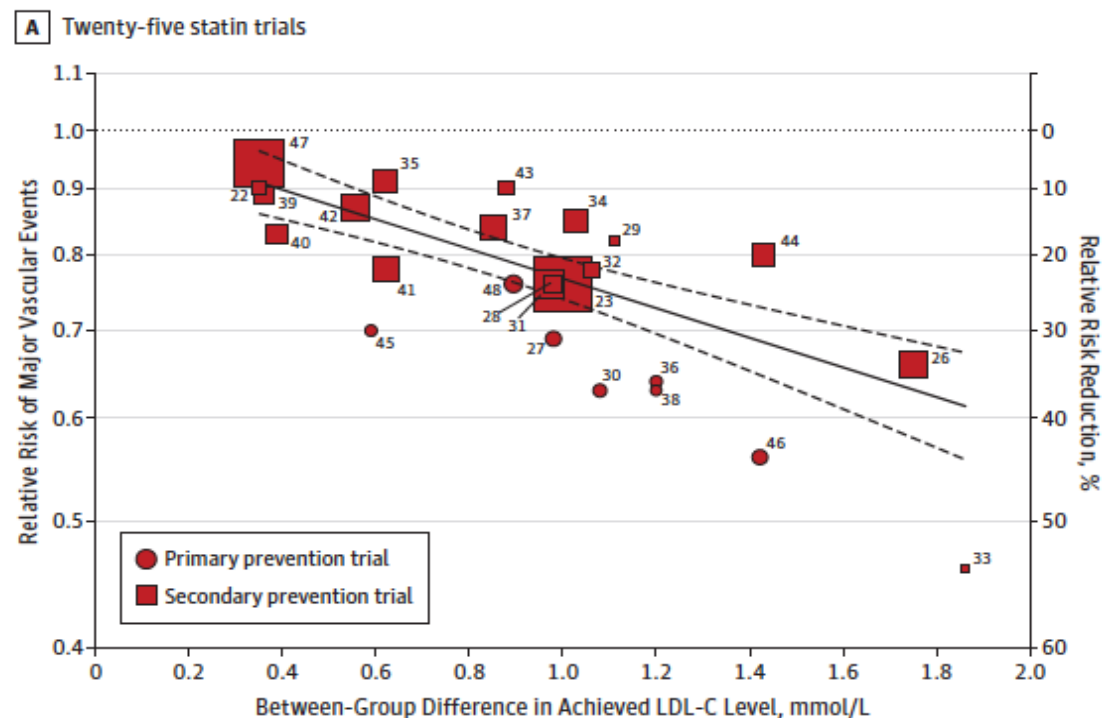
La adherencia a estatinas disminuye en el tiempo: el 50 % de los pacientes interrumpieron en un plazo menor a 2 años



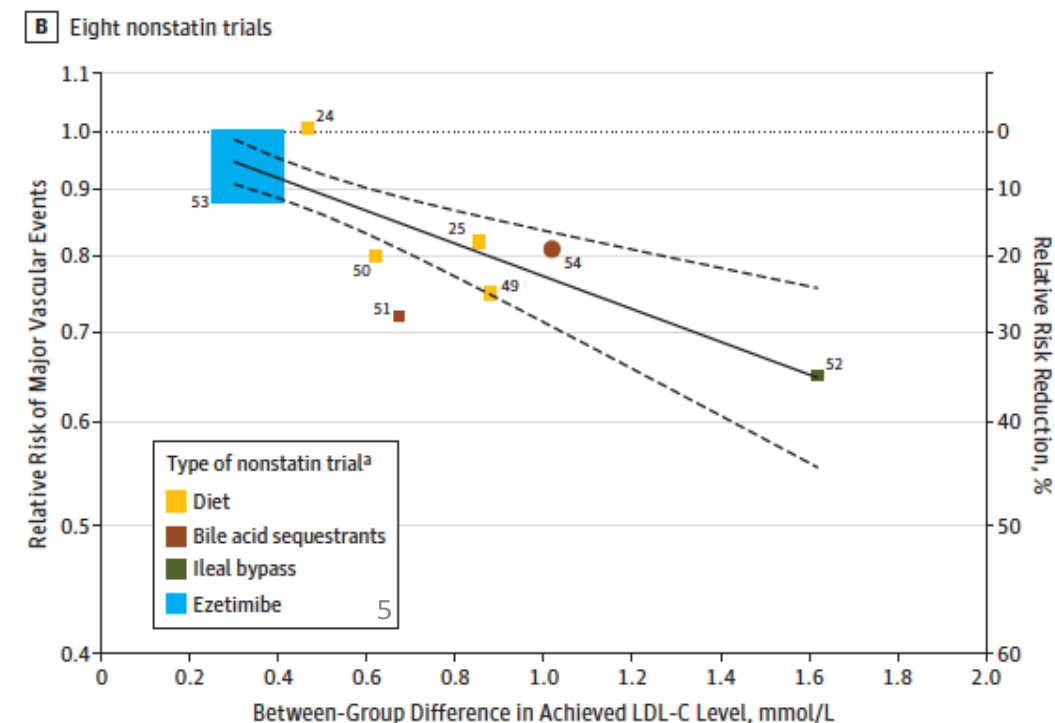
*Se identificaron 463 707 pacientes que nunca habían recibido estatinas en un análisis de casi 120 millones de pacientes en las bases de datos Truven MarketScan y Medicare Supplemental (de enero de 2007 hasta junio de 2013). El 15 % de los pacientes recibió tratamiento de alta intensidad y el 85 % de los pacientes recibió tratamiento de moderada a baja intensidad al inicio. Más del 20 % de los pacientes que inicialmente comenzaron con tratamiento de alta intensidad cambiaron a tratamiento de moderada a baja intensidad; del 6,7 % al 14,2 % de los pacientes que comenzaron con tratamiento de baja intensidad aumentaron el tratamiento con estatinas durante el seguimiento.¹

Asociación entre descenso de LDLc y Riesgo Cardiovascular: No sólo estatinas!

n=312.175; 49 estudios, LDLc basal 122 mg/dL.



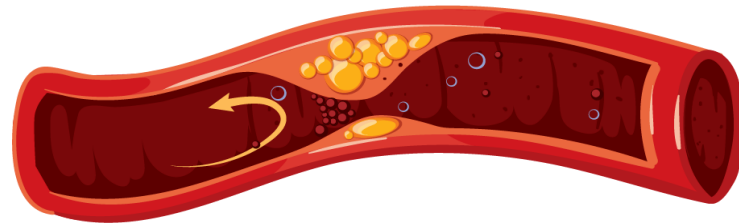
Estatinas: RR 0.77 (IC 0.71-0.84 p<0.001)



No-Estatinas: RR 0.75 (IC 0.66-0.86 p=0.002)

RR: riesgo relativo

Manejo de C-LDL en Prevención Secundaria





Alto riesgo son aquellos con un evento de ECV previo o aquellos con otros factores de riesgo de ECV no controlados.

Un FRCV mayor muy elevado (dislipidemia marcada CT >310 mg/dL, c-LDL >190 mg/dL) o HTA severa (180/110 mmHg)	ERC estadio III (TFGe 30 – 59 ml/min/1,73 m²)
DM sin daños de órgano diana o DM ≥10 años de duración	HF sin ECV o sin FRCV
	SCORE calculado ≥5% y <10%



Muy Alto Riesgo

ECV documentada, clínicamente o por imágenes: SCA, ACV/AIT y EAP, revascularización coronaria o arterial	ERC estadio IV (TFGe 15 - 29 ml/min/1,73 m²)
DM con lesión de órgano diana (microalbuminuria, retinopatía o neuropatía), DM con ≥3 FRCV mayores asociados (tabaquismo, dislipidemia e HTA) o DM1 >20 años de duración	HF con ECV o un FRCV mayor asociado
	SCORE calculado ≥10

Guía ESC 2023

Tratamiento farmacológico		
Tratamiento hipolipemiante		
Se recomienda iniciar o continuar lo antes posible el tratamiento con dosis altas de estatinas, independientemente de los niveles basales de cLDL ^{787,865-867}	I	A
Se recomienda un objetivo para el cLDL < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) y reducir el cLDL ≥ 50% del nivel basal ^{868,869}	I	A
Cuando no se alcance el objetivo para el cLDL pese al tratamiento con dosis máximas toleradas de estatinas después de 4-6 semanas, se recomienda añadir ezetimiba ⁷⁸⁸	I	B
Cuando no se alcance el objetivo para el cLDL pese al tratamiento con dosis máximas toleradas de estatinas y ezetimiba después de 4-6 semanas, se recomienda añadir un inhibidor de la PCSK9 ^{785,786,795,796}	I	A
Se recomienda intensificar el tratamiento hipolipemiante ^c durante la hospitalización inicial por SCA de los pacientes tratados previamente con hipolipemiantes	I	C
Para pacientes con un evento aterotrombótico recurrente (en los primeros 2 años tras el primer episodio de SCA) pese a recibir tratamiento con dosis máximas toleradas de estatinas, se puede considerar un objetivo para el cLDL < 1,0 mmol/l (< 40 mg/dl) ^{785,786}	IIb	B
Se puede considerar el tratamiento combinado con dosis altas de estatinas más ezetimiba durante la hospitalización inicial ⁷⁸⁸	IIb	B

Objetivo

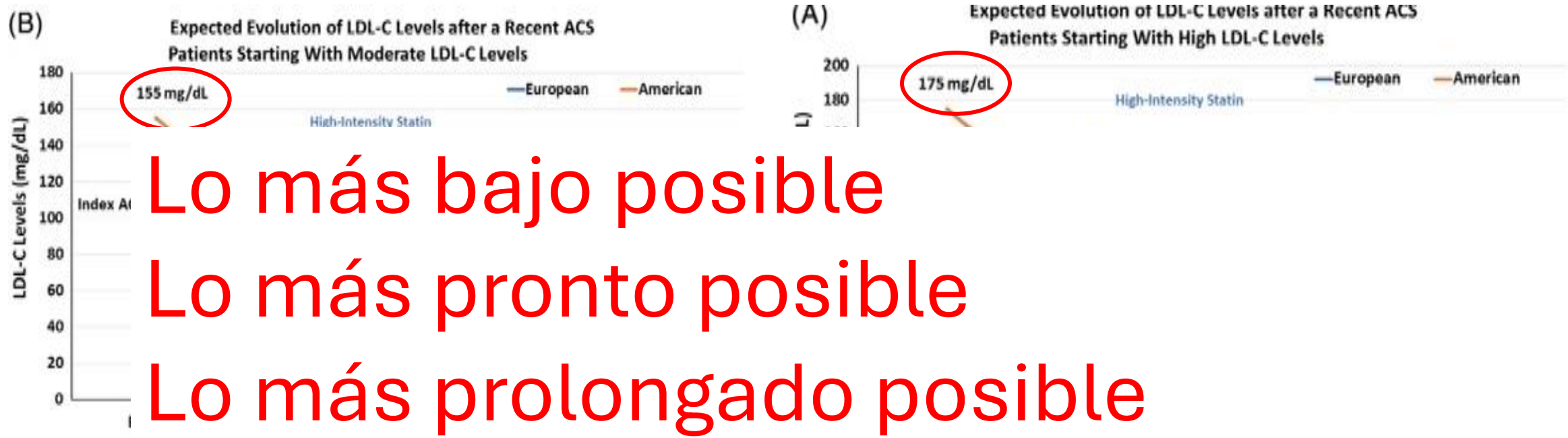


Para los pacientes con ECVA el objetivo **es reducir el cLDL a ($< 55 \text{ mg/dl}$)** y alcanzar una reducción $\geq 50\%$ de los niveles basales.

Pacientes que sufren un segundo evento cardiovascular en los primeros 2 años, un objetivo de **cLDL ($<40 \text{ mg/dl}$)** parece conferir un beneficio adicional

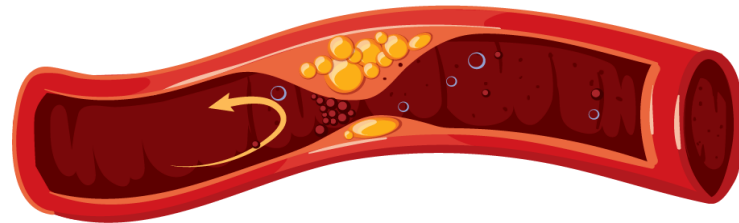
Pacientes con ECVA que no tienen una de las afecciones mencionadas anteriormente, sugerimos un objetivo de colesterol **LDL de $<70 \text{ mg/dl}$.**

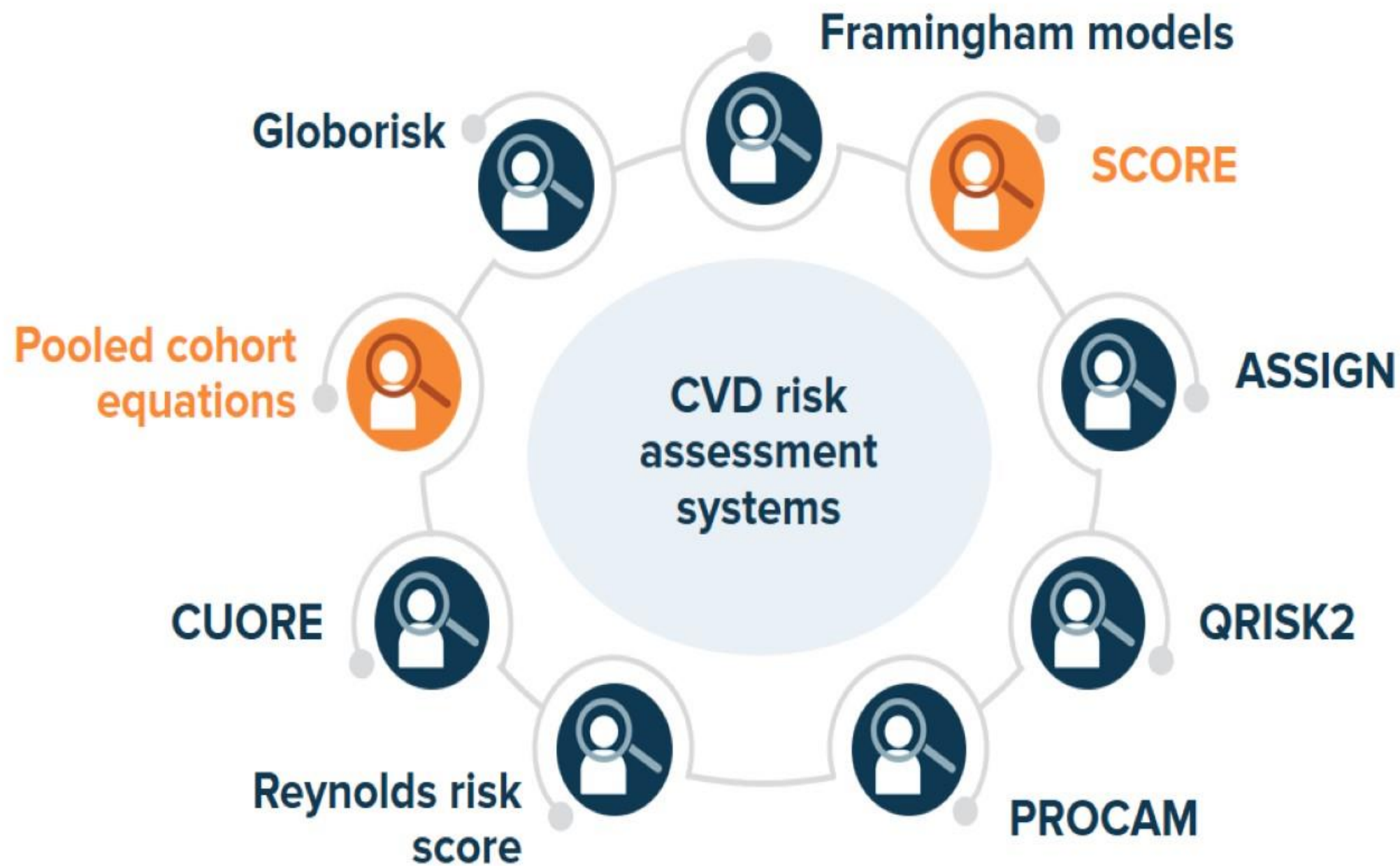
Manejo del LDL-C después de un SCA: Es hora de un abordaje precoz y contundente



- Los pacientes con SCA tienen un riesgo elevado de eventos recurrentes en la fase muy temprana.
- Las guías sugieren un abordaje gradual, pero los datos muestran una tasa muy baja de intensificación tras el alta.
- El paciente podría tardar 3 meses en alcanzar los objetivos LDL, coincidiendo con el período de mayor riesgo de eventos recurrentes.
- Abordaje "precoz y contundente" en pacientes con SCA, con inicio inmediato de estatinas y combinaciones.

Manejo de C-LDL en Prevención Primaria





Paso inicial:

1- Medir el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y el LDL-C.

Cuando? A los 20 años o en la primera consulta

2- Determinar el riesgo cardiovascular de un paciente utilizando herramientas de evaluación.

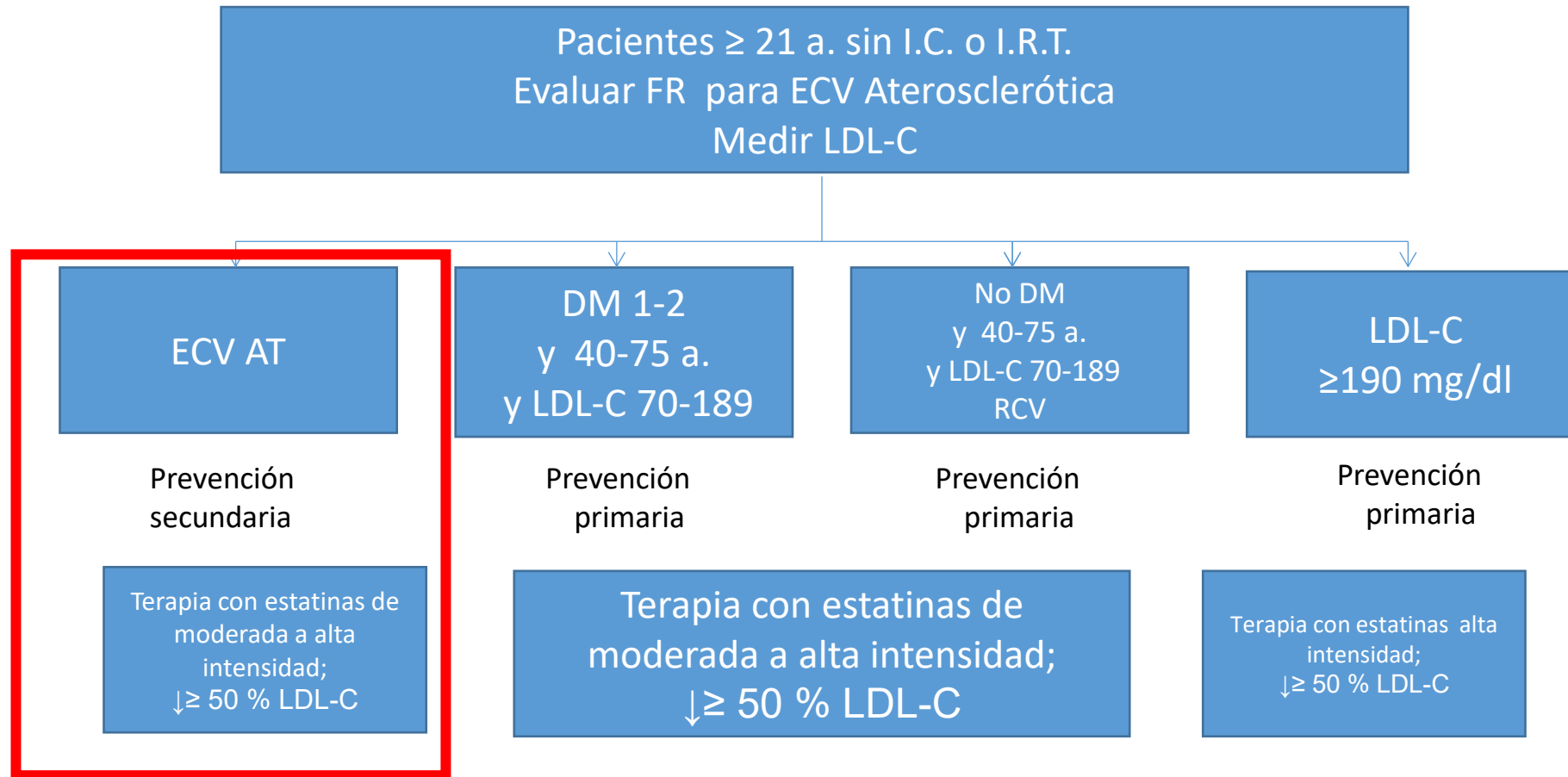
- Calculadora de riesgo de Framingham
- Calculadora de la OPS

3- Definimos las siguientes categorías de riesgo en función del riesgo estimado de ECV a 10 años de una persona:

- Bajo: <5 %
- Intermedio: 5 a 7,4 %
- Alto: 7,5 a 19,9%
- Muy alto - ≥ 20 %



ACC/AHA Guías



Según las guías de (ACC/AHA) y ADA, las recomendaciones son las siguientes:

1. **Adultos con hipercolesterolemia severa:** Se recomienda terapia con estatinas de alta intensidad para adultos de 20 a 75 años con niveles de LDL-C de 190 mg/dL o más altos.
2. **Adultos con diabetes:** Para adultos de 40 a 75 años con diabetes, se recomienda iniciar con estatinas de intensidad moderada. Si tienen múltiples factores de riesgo de ASCVD, se puede considerar una terapia de alta intensidad para reducir los niveles de LDL-C en un 50% o más.
3. **Adultos de 40 a 75 años sin diabetes:** La decisión de iniciar estatinas se basa en el riesgo a 10 años de ASCVD.. En casos de riesgo incierto, la puntuación de calcio en las arterias coronarias (CAC) puede ayudar a refinar la evaluación del riesgo.
4. **Adultos mayores de 75 años:** La evidencia es limitada, pero las estatinas pueden ser costo-efectivas para la prevención primaria en esta población, siempre que se consideren los posibles efectos adversos geriátricos.

ORIGINAL ARTICLE



Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease

Authors: Salim Yusuf, M.B., B.S., D.Phil., Jackie Bosch, Ph.D., Gilles Dagenais, M.D., Jun Zhu, M.D., Denis Xavier, M.D., Lisheng Liu, M.D., Prem Pais, M.D., ⁺²⁶, for the HOPE-3 Investigators[†] [Author Info & Affiliations](#)

Published May 26, 2016 | N Engl J Med 2016;374:2021-2031 | DOI: 10.1056/NEJMoa1600176 | VOL. 374 NO. 21
Copyright © 2016

Figure S7: Cumulative Incidence of Co-Primary Outcome 1 for the Rosuvastatin versus Placebo Comparison

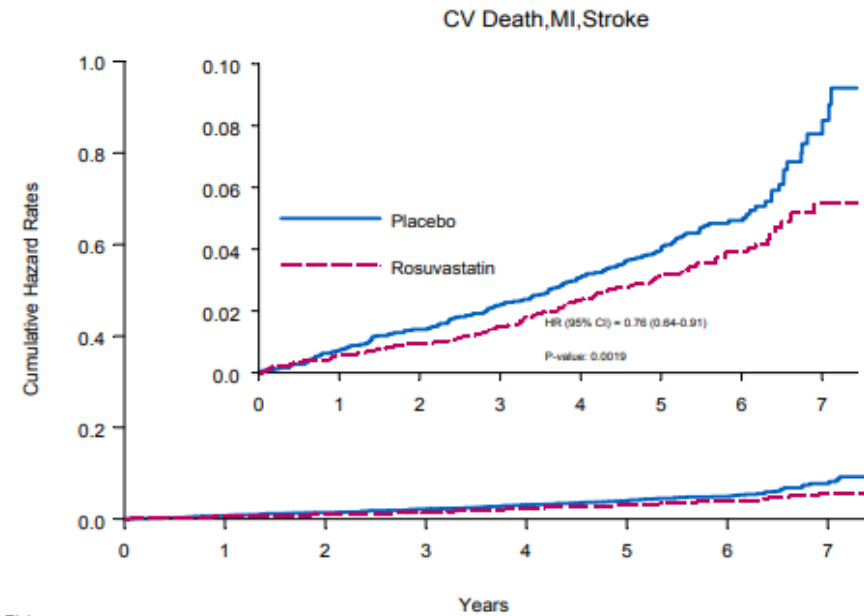
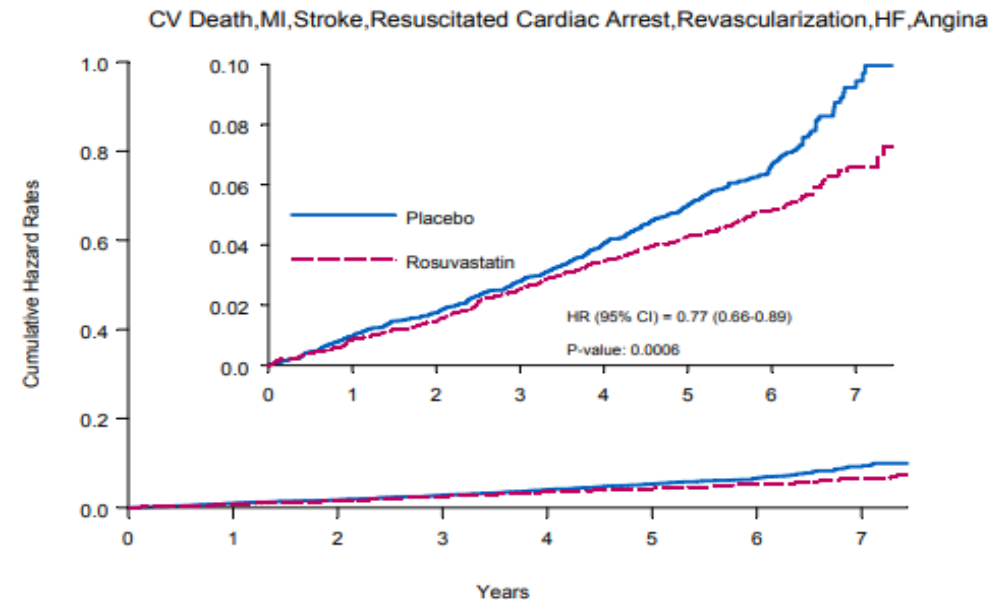
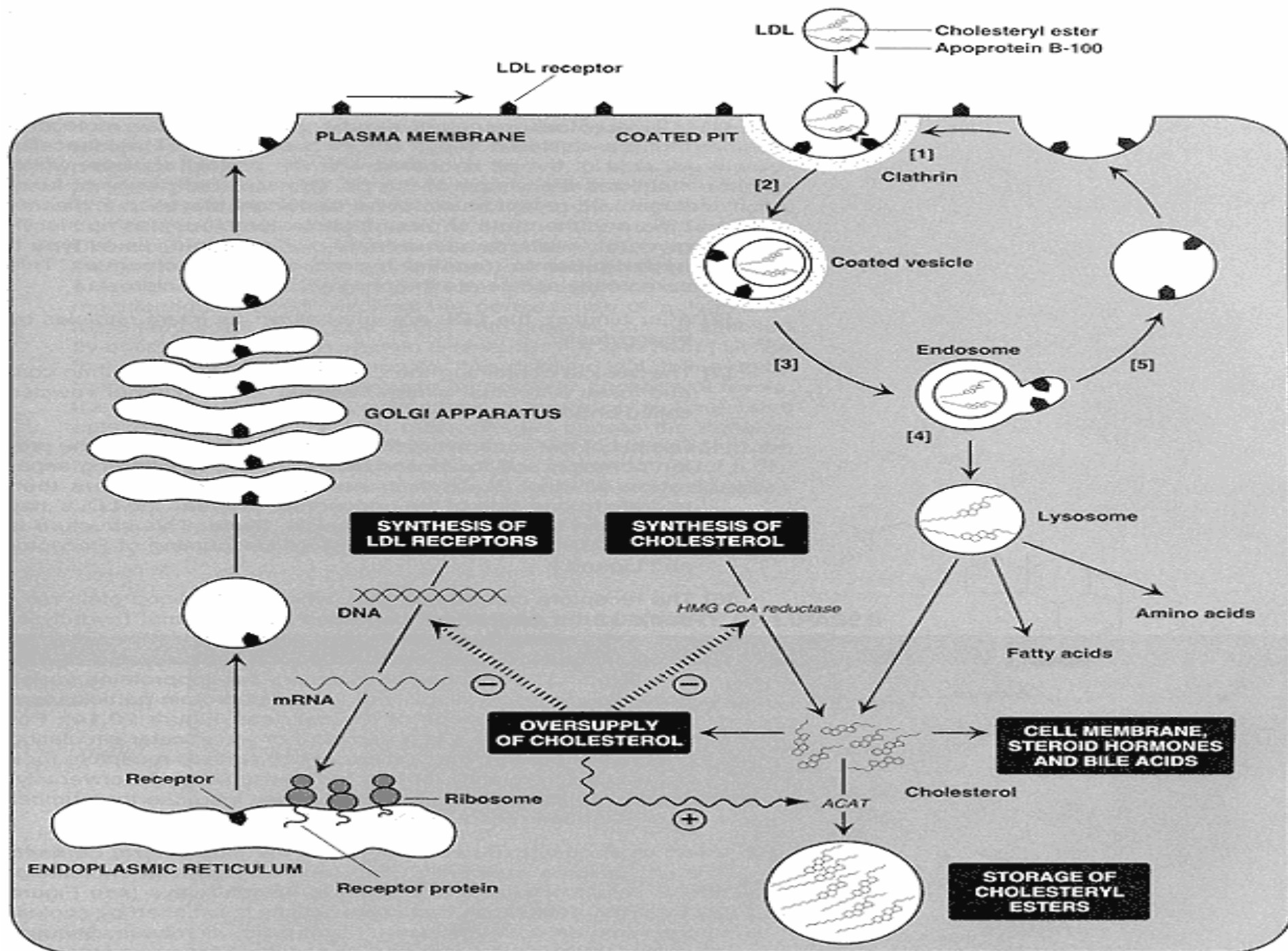
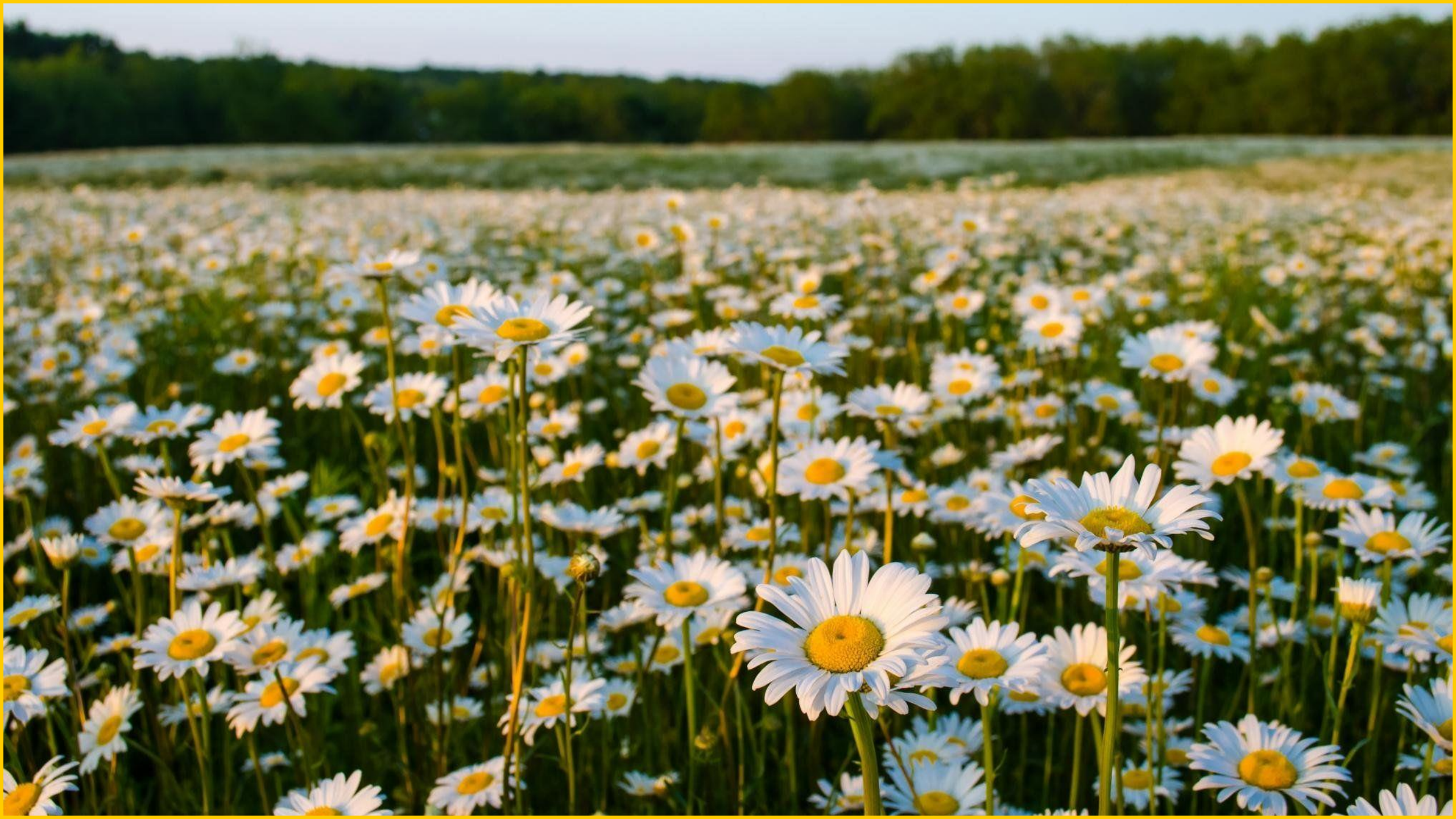


Figure S8: Cumulative Incidence of the Secondary Outcome for the Rosuvastatin versus Placebo Comparison



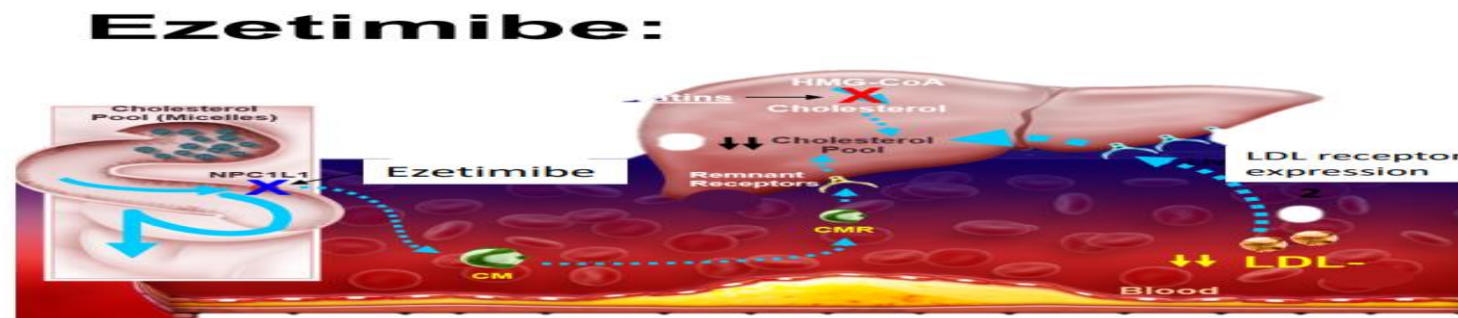






Ezetimibe inhibe el transportador intestinal de esteroides **Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1)**

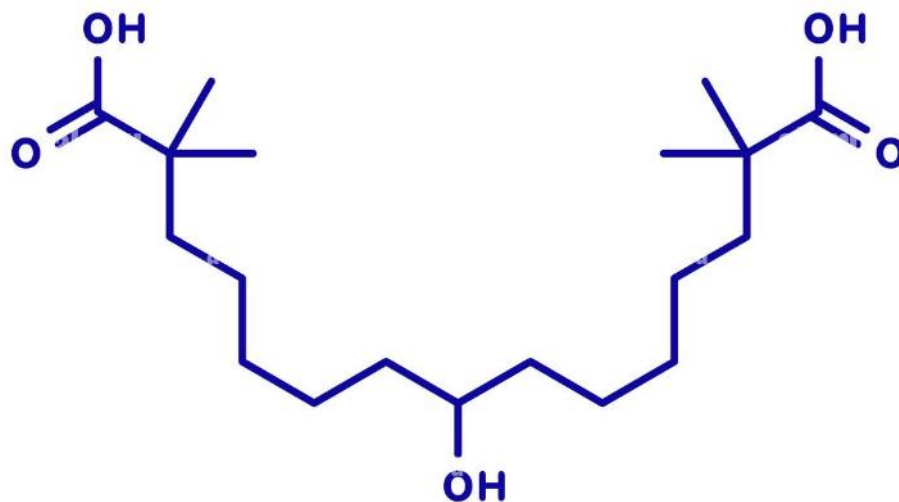
Reduce la absorción intestinal de colesterol dietario y biliar
Reduce entrega de colesterol al hígado
Aumenta la expresión de LDLR
Aumenta aclaramiento de LDL plasmático



N Engl J Med 2015; 372:2387-2397

Ácido Bempedoico

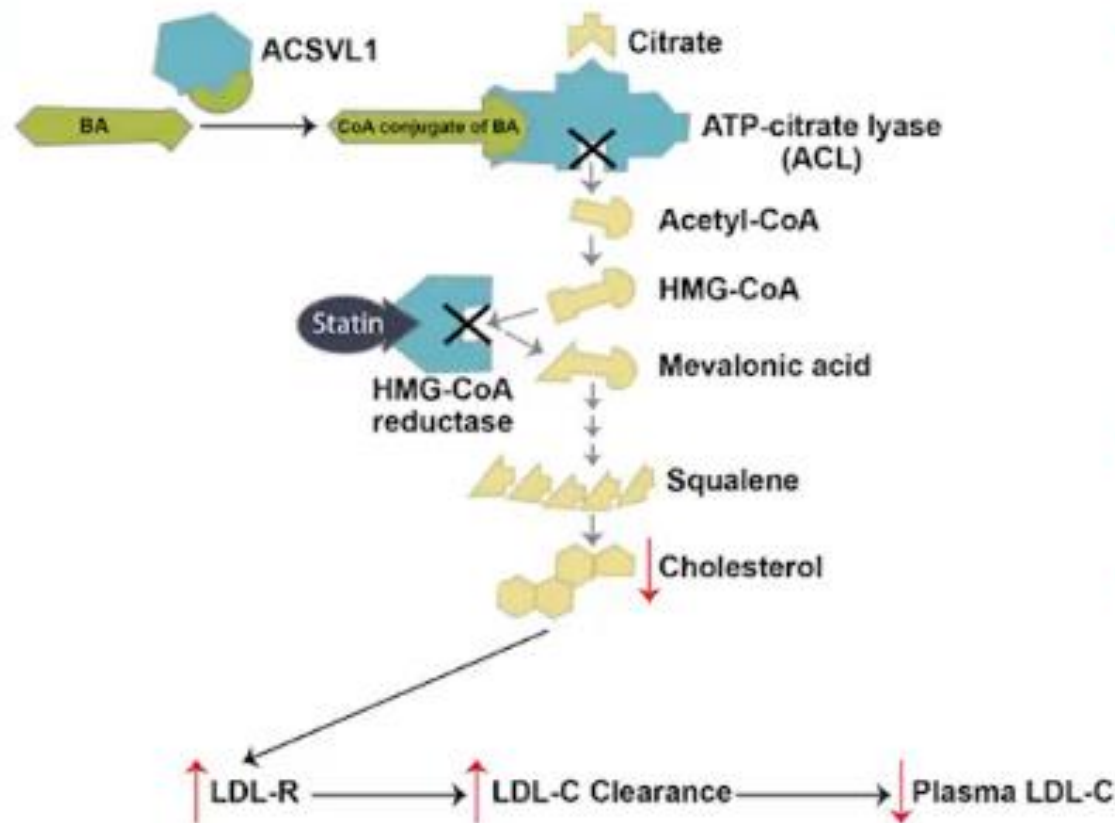
(ácido 8 hidróxi-2,2,14,14 tetra-metilpentadecanedioico)



Colivicchi F, et al. Updated clinical evidence and place in therapy of bempedoic acid for hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Med.* 2020 doi: 10.2459/JCM.0000000000001108

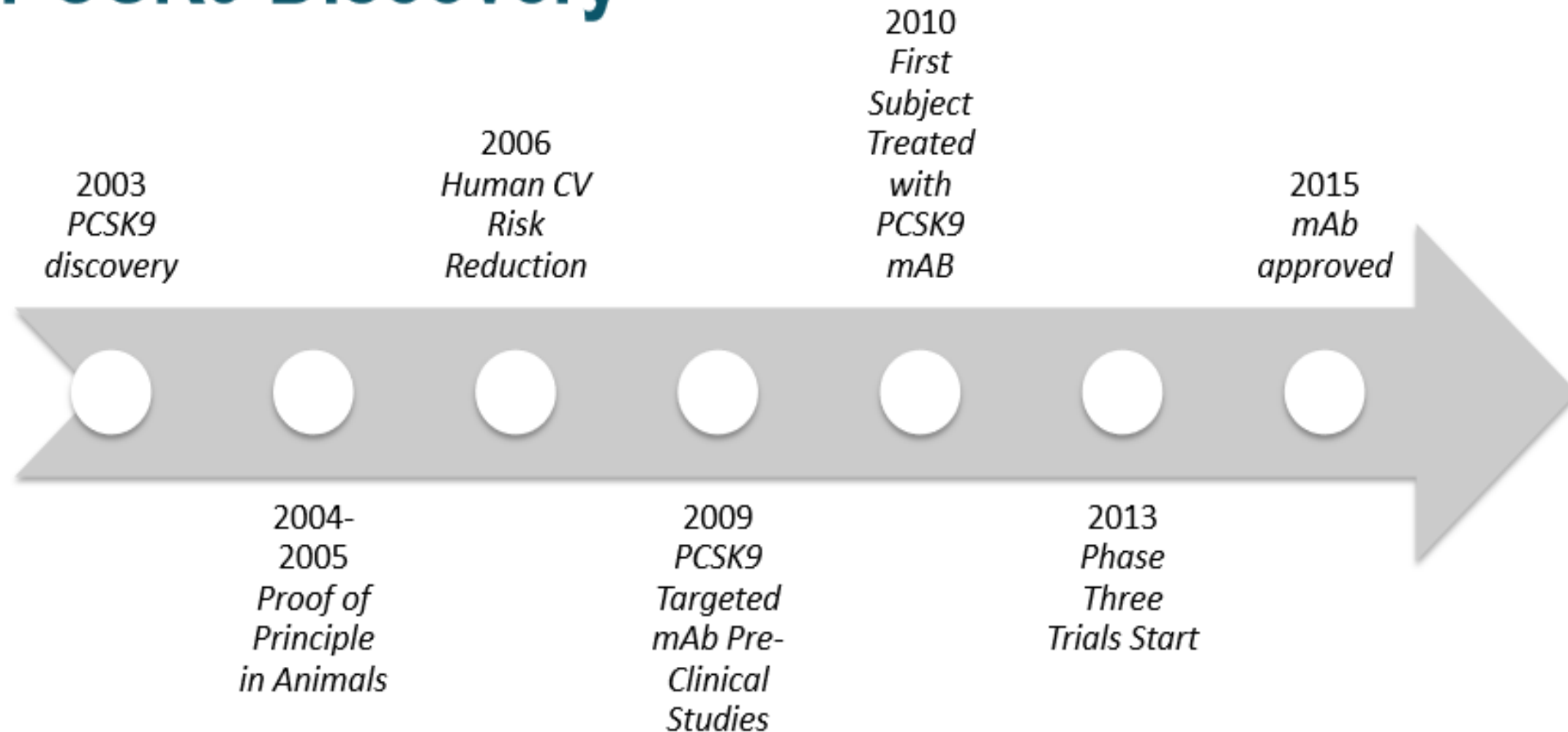
Bempedoic Acid Mechanism of Action

Converted to the CoA Conjugate of Bempedoic Acid, the Active Form, Only in Liver

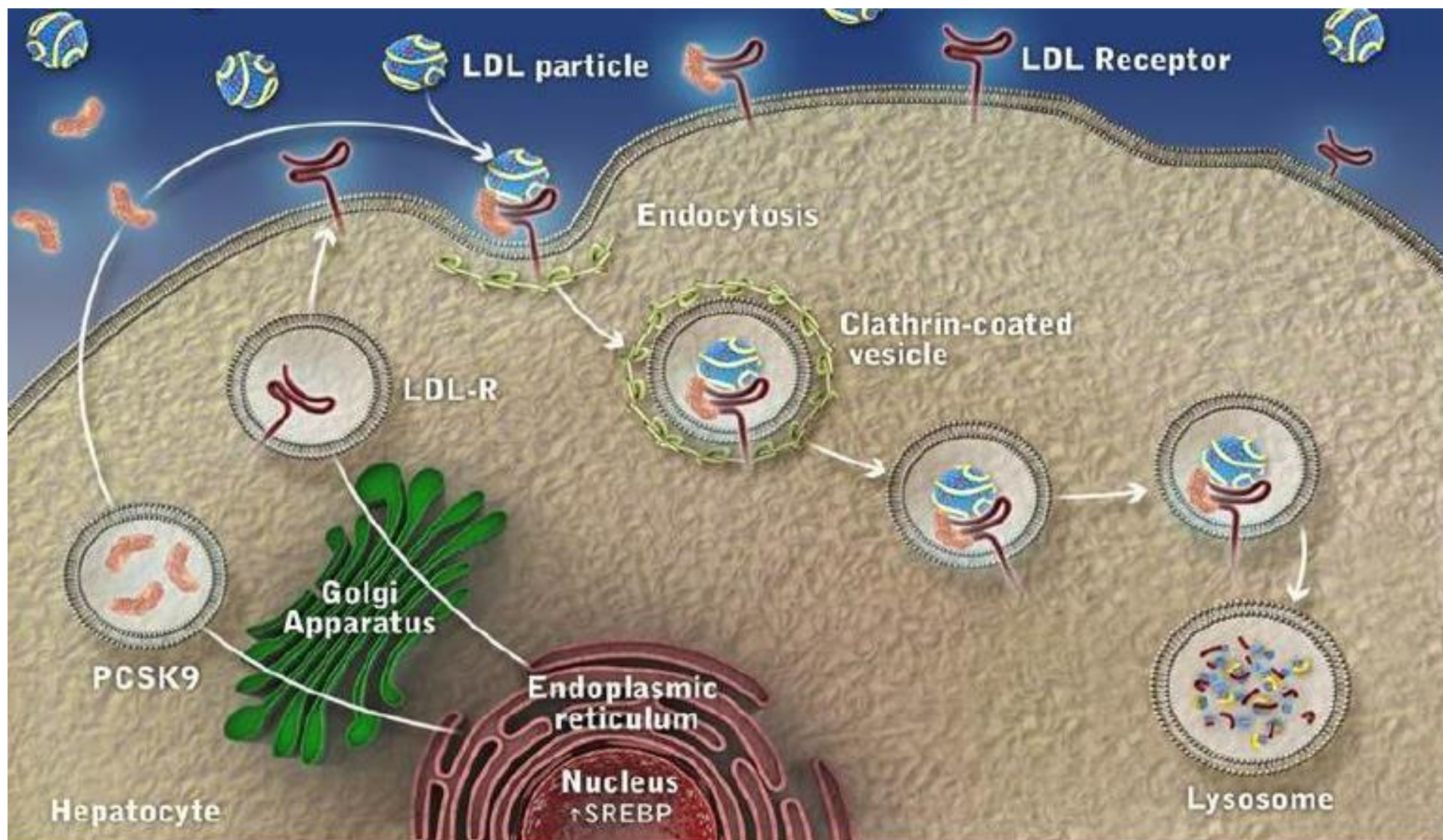


- Bempedoic acid (BA) acts in the same cholesterol biosynthesis pathway as statins
- BA targets ATP-citrate lyase (ACL), an enzyme upstream of HMG-CoA reductase
- Upregulates LDL receptors and lowers LDL-C
- Specific isozyme (ACSVL1) that converts BA into an active drug is not present in skeletal muscle

PCSK9 Discovery



PCSK9 Targets the LDL-Receptor for Lysosomal Degradation

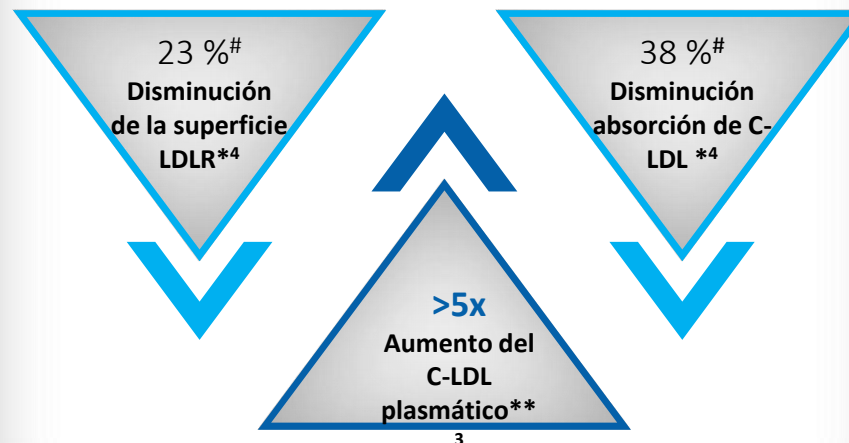


McKenney JM, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2344–2353

La identificación de mutaciones de PCSK9 conduce a un blanco terapéutico

Mutaciones con ganancia de función

- Pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF) presentan C-LDL elevado y tienen un alto riesgo de sufrir aterosclerosis.¹
- Las mutaciones con ganancia de función (GoF) en PCSK9 contribuyen a HF.²
- Se han identificado al menos 16 mutaciones por GoF.^{3,4}

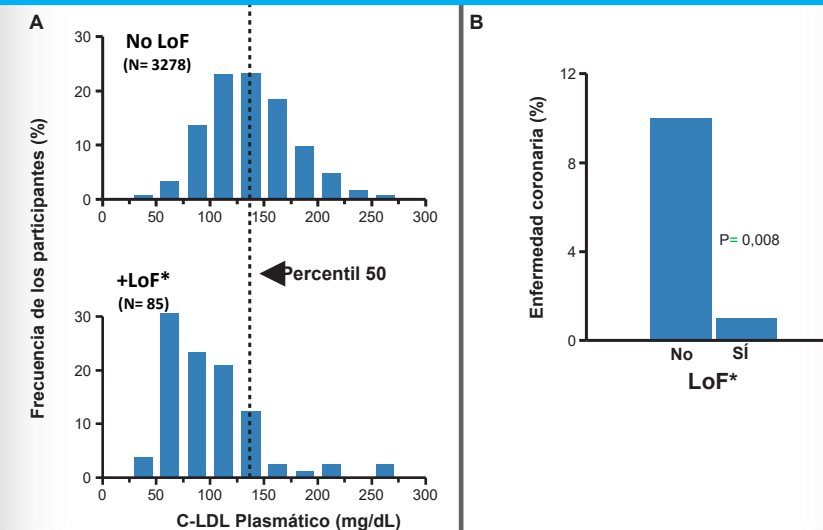


*Estudios realizados *in vitro*
[#]Mutaciones p.S127R y p.D374Y
^{**}Mutación p.S127R

Mutaciones con pérdida de función

- Las mutaciones con pérdida de función (LoF) en PCSK9 contribuyen a **niveles bajos de C-LDL** y a un menor riesgo de enfermedad cardiovascular.^{1,5}
- Los sujetos con **LoF en PCSK9** están **sanos** y no tienen ninguna otra complicación asociada con esta mutación.⁴

Plasma C-LDL en sujetos con LoF en PCSK9*



*PCSK9^{142X} o PCSK9^{679X}

Figura de Cohen JC, et al., 2006.⁵

1. Ference BA, et al. Eur Heart J. 2017;38(32):2459-72; 2. Horton JD, et al. J Lipid Res. 2009;50:S172-S7;
3. Hopkins PN, et al. Circ Cardiovasc Genet. 2015;8(6):823-31; 4. Khoury PE, et al. Curr atheroscler Rep. 2017;19(12):49; 5. Cohen JC, et al. N Engl J Med. 2006;354:1264-72.

ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI PCSK 9

- Buena tolerancia
- Adherencia no satisfactoria
- 35–40% después de 6 meses
- Administración subcutánea
- Costo

Costo efectivo solo en pacientes con muy alto riesgo CV

Giugliano RP, et al. Clinical efficacy and safety of evolocumab in high-risk patients receiving a statin. *JAMA Cardiol.* 2017;2(12):1385. doi: 10.1001/jamacardio.2017.3944.

29. Giugliano RP, 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(10106):1962–1971. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32290-0.

REMAIN-2

[BMC Med.](#) 2022; 20: 13.

PMCID: PMC8763618

Published online 2022 Jan 18. doi: [10.1186/s12916-021-02208-w](https://doi.org/10.1186/s12916-021-02208-w)

PMID: [35039035](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35039035/)

PCSK9 inhibitor recaticimab for hypercholesterolemia on stable statin dose: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1b/2 study

[Mingtong Xu](#),^{#1} [Xiaoxue Zhu](#),^{#2} [Junyan Wu](#),³ [Yuling Zhang](#),⁴ [Dong Zhao](#),⁵ [Xuhong Wang](#),⁵ [Yanhua Ding](#),² [Yu Cao](#),⁶ [Chenggian Li](#),⁷ [Wei Hu](#),⁸ [Jianlong Sheng](#),⁹ [Zhu Luo](#),¹⁰ [Zeqi Zheng](#),¹¹ [Jinfang Hu](#),¹² [Jianying Liu](#),¹³ [Xiaoyang Zhou](#),¹⁴ [Aizong Shen](#),¹⁵ [Xiaomei Ding](#),¹⁶ [Yongdong Zhang](#),¹⁷ [Yonggang Zhao](#),¹⁸ [Yijing Li](#),¹⁹ [Sheng Zhong](#),¹⁹ [Shimin An](#),¹⁹ [Jianjun Zou](#),¹⁹ and [Li Yan](#)^{✉1}

REMAIN-2

Conclusions

Recaticimab as **monotherapy** represents a promising lipid-lowering treatment option in patients with non-FH and mixed hyperlipaemia, even with **an infrequent dosing interval**:

- significant LDL-C reduction than placebo
 - 49.6% (95% CI, 44.2 to 54.9) for 150 mg Q4W from baseline to week 12
 - 52.8% (95% CI, 48.3 to 57.2) for 300 mg Q8W from baseline to week 16
 - 45.0% (95% CI, 41.0 to 49.0) for 450 mg Q12W from baseline to week 12
- comparable safety to placebo

Results from the REMAIN-2 study of add-on recaticimab in non-FH and mixed hyperlipaemia and the REMAIN-3 study of add-on recaticimab in HeFH will be released later.

Phase 2b Randomized Trial of the Oral PCSK9 Inhibitor MK-0616

Synthetic tricyclic peptide binding to PCSK9 1/100th size of MoAb

Resistant to GI degradation

Poorly absorbed, requires permeation enhancer sodium carbanate

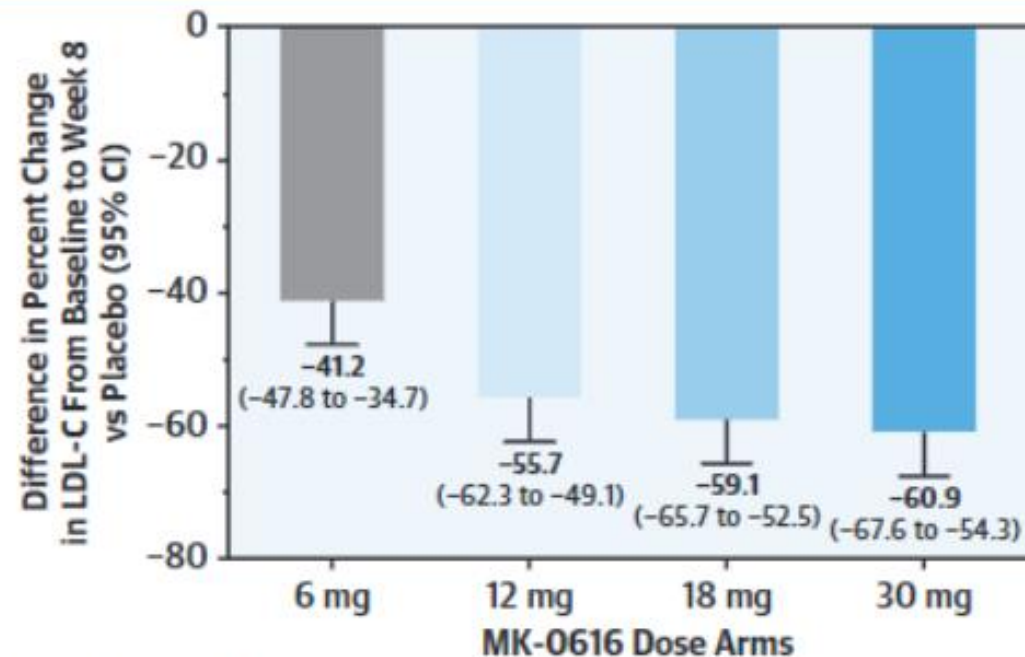
Baseline Participant Characteristics (n = 381 Randomized Participants)

Female: 49.3%
Mean LDL-C: 119.5 mg/dL

ASCVD Risk Category:
Clinical ASCVD: 38.6%
Intermediate/High ASCVD Risk: 56.4%
Borderline ASCVD Risk: 4.7%

Statin Intensity:
No Statin: 39.4%
Low-to-Moderate Intensity: 34.6%
High Intensity: 26.0%

Efficacy (n = 380 Treated Participants)

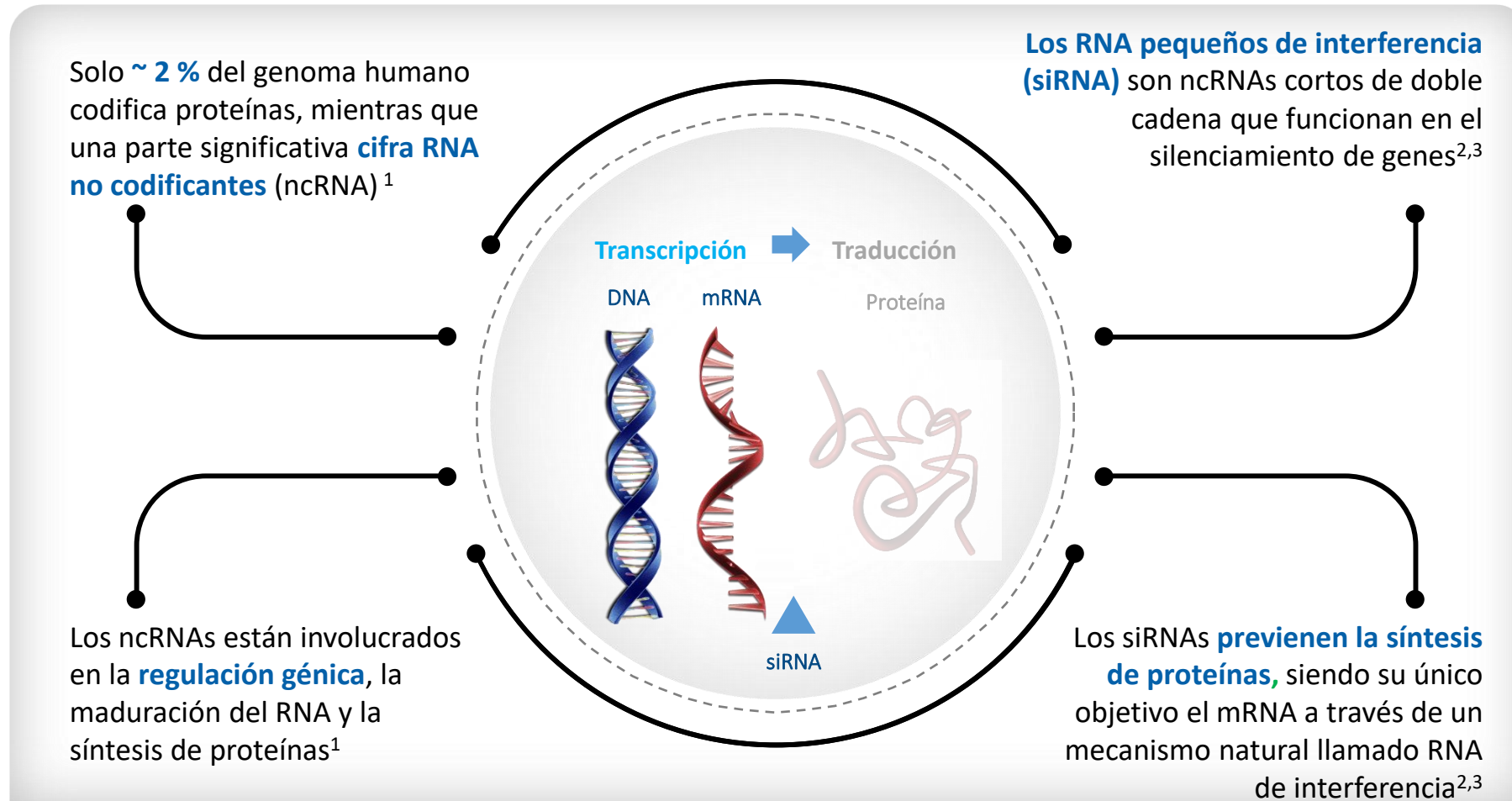


Key Points

- All doses of MK-0616 demonstrated statistically superior reductions in LDL-C vs placebo with up to 60.9% placebo-adjusted reduction from baseline values
- MK-0616 was well tolerated with no overall trends in AEs across treatment groups

Síntesis gen-proteína

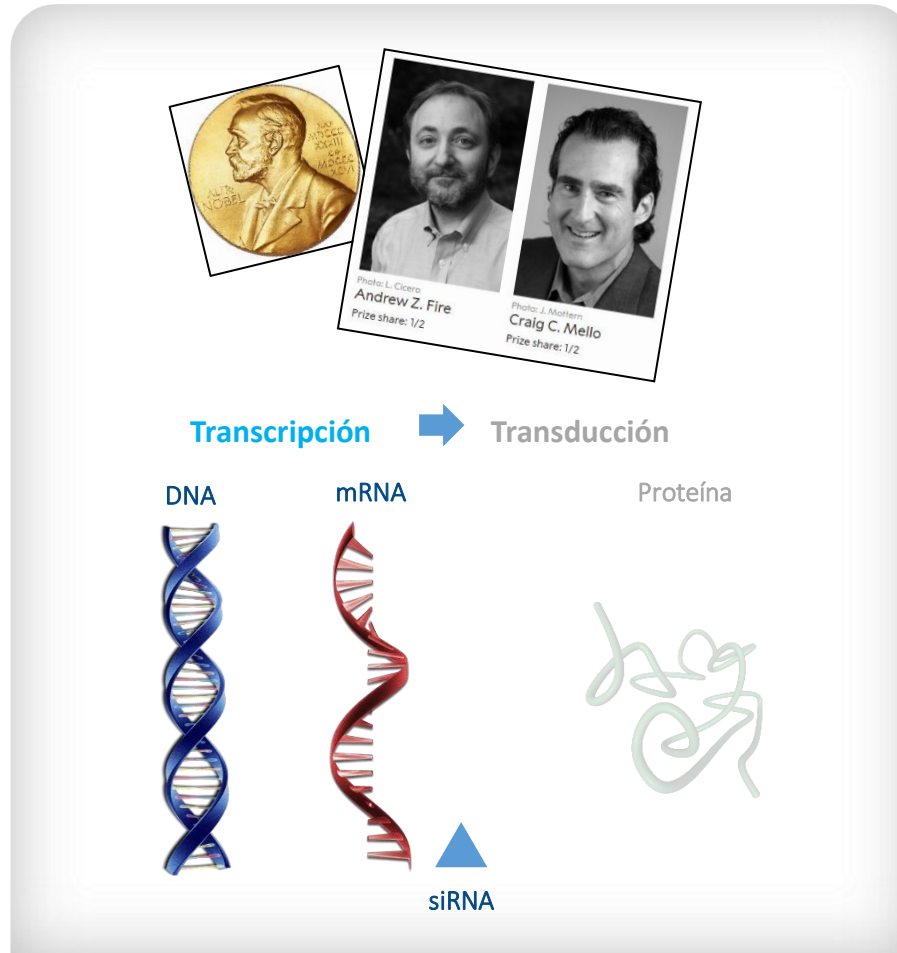
RNA no codificantes



1. Aryal and Suarez. Vascu Pharmacol. 2019;114:64-75; 2. Lam JKW, et al. Mol Ther Nucleic Acids 2015;4(9):e252; 3. Wilson RC and Doudna JA. Annu Rev Biophys. 2013;42:217-39.

Terapias de RNA

RNA pequeño sintético



En 2006, Andrew Fire y Craig Mello fueron galardonados con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina por su descubrimiento de RNAi, iniciando una era de terapias de RNA (fármacos altamente específicos)¹

La terapéutica del RNA aprovecha la vía biológica natural del RNAi para regular la expresión de genes específicos²

Los avances en la terapéutica del RNA se centran en el silenciamiento de genes utilizando ncRNA corto sintético, incluyendo siRNA, para regular o silenciar genes diana^{2,3}

El siRNA sintético se dirige a una secuencia única de nucleótidos de mRNA y teóricamente puede dirigirse a cualquier gen de interés²

1. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2006. NobelPrize.org. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2006/summary/>;
2. Lam JKW, et al. Mol Ther Nucleic Acids. 2015;4:e252; 3. Crooke ST, et al. Cell Metab. 2018;27(4):714-39.

¿Que es inclisiran?

RNA de interferencia pequeño

- RNA de interferencia pequeño sintético (siRNA) conjugado con carbohidratos triantenarios GalNAc.^{1,2}
- Utiliza el mecanismo natural de RNA de interferencia para evitar la traducción de PCSK9 por degradación del mRNA de PCSK9.²

Modificaciones químicas^{3,4}

- Modificaciones de 2'-fluoro y 2'-O-metil para **aumentar la estabilidad del compuesto.**
- Enlaces fosfodiéster de la columna vertebral modificados con fosforotioatos para **proteger de la degradación** por exonucleasas hepáticas.
- Conjugación triantenaria de GalNAc para la **entrega hepática dirigida.**

Inclisiran

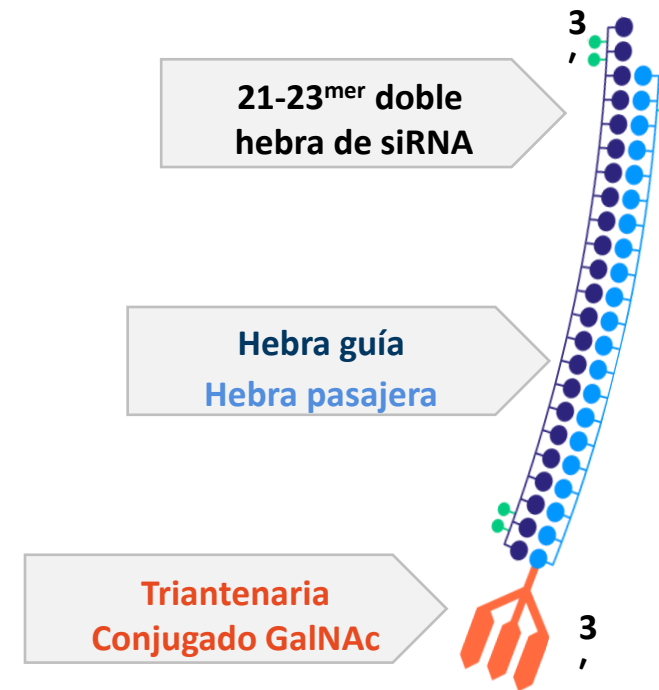
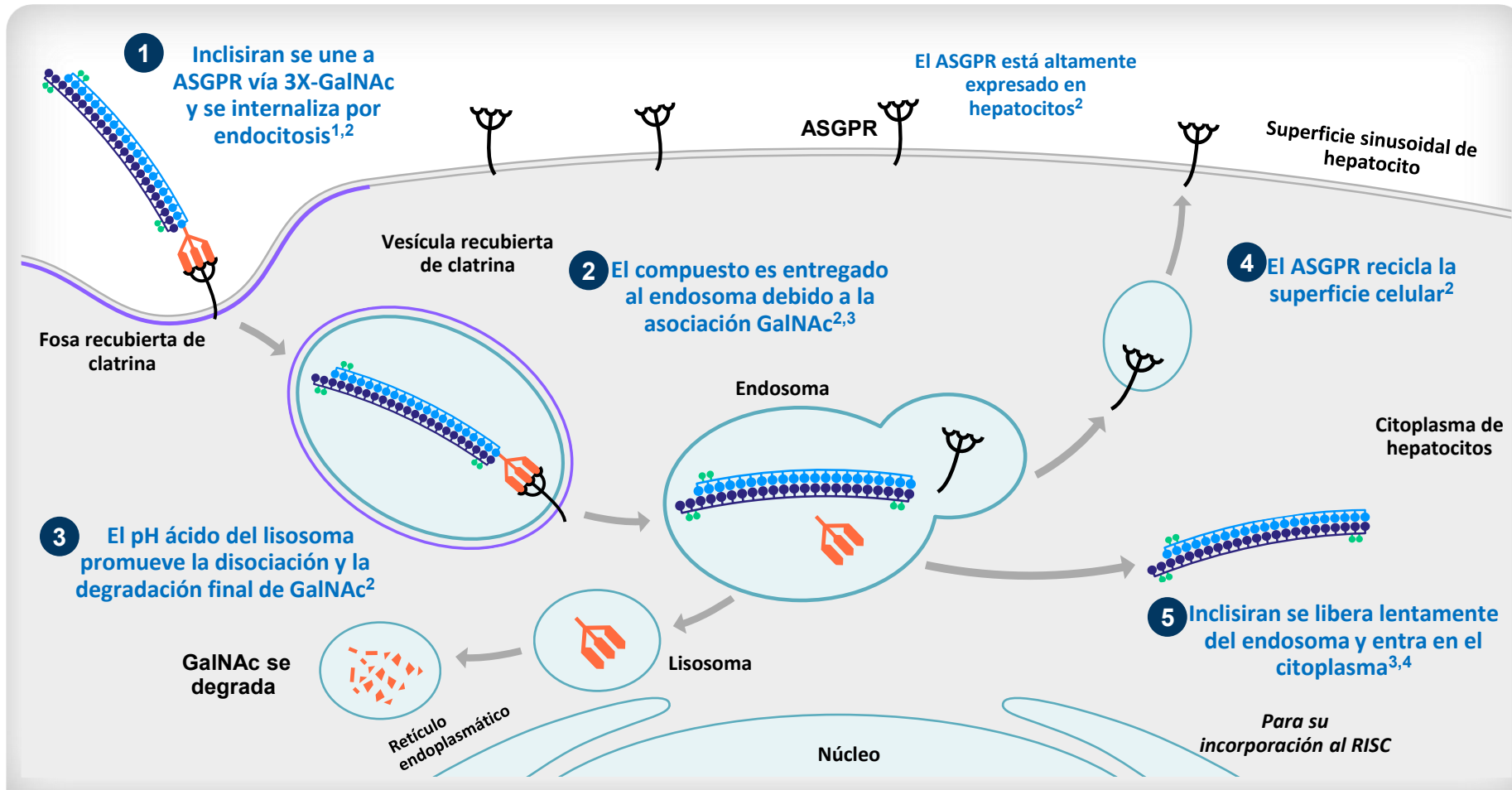


Figura de Wright RS, et al., 2020.⁵

1. Wang N, et al. Circ Res. 2017;120:1063-5; 2. Fitzgerald K, et al. N Engl J Med. 2017;376:41-51;
3. Data on file. Inclisiran. Investigator's Brochure. Novartis Pharmaceuticals Corp; 2018; 4. Khorova A, et al. N Engl J Med.
2017;376(1):4-7; 5. Wright RS, et al. Presented at ACC 2020, 28-30 2020, Chicago, USA.

Mecanismo de acción

La conjugación de GalNAc permite la absorción rápida de inclisiran en los hepatocitos a través del receptor de asialoglicoproteína (ASGPR)^{1,2}



Nucleic Acid Ther. 2018;28(3):109-18;

3. Khorova A, et al. N Engl J Med. 2017;376:4-7; 4. Tsouka AN, et

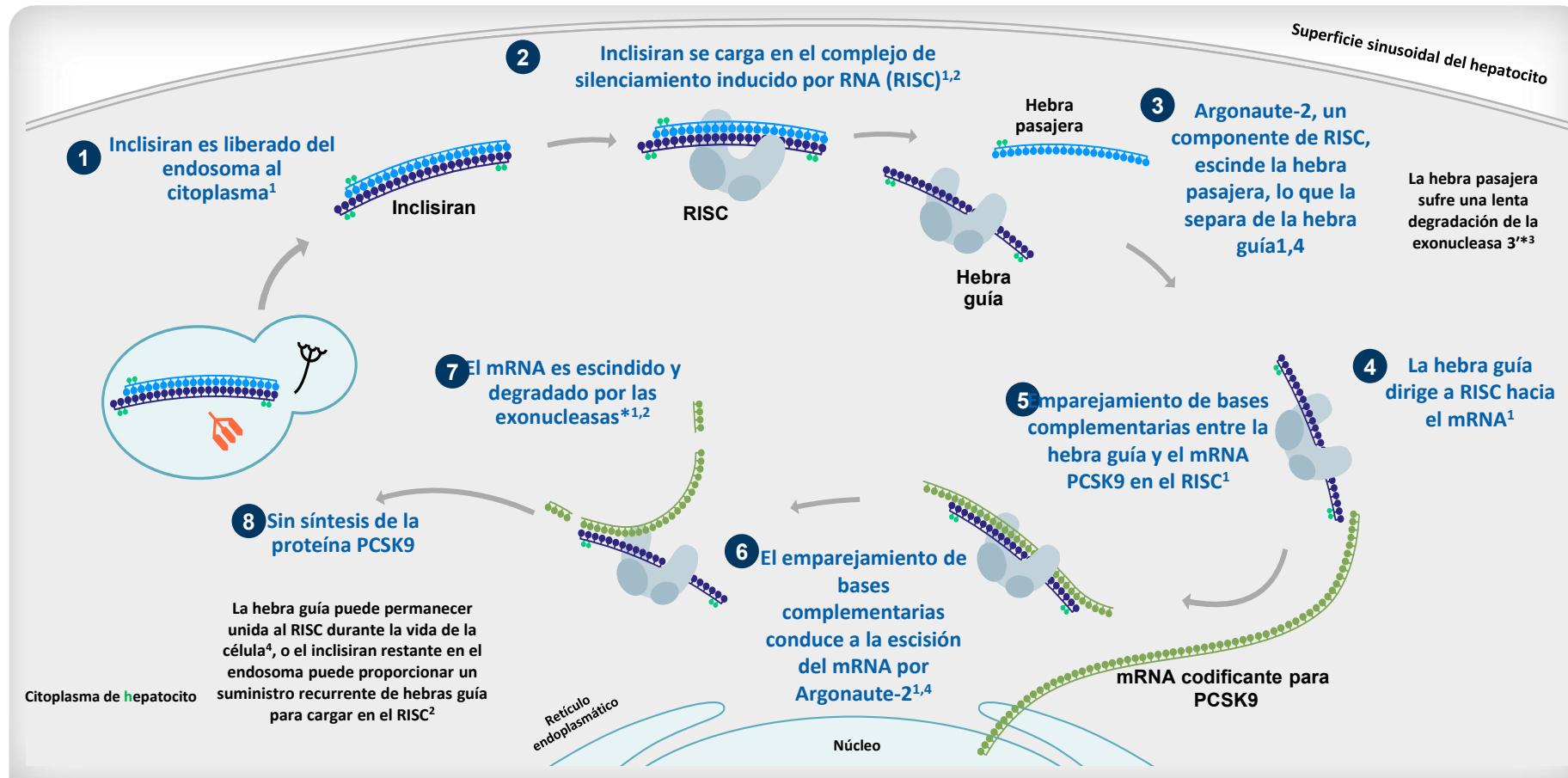
al. Curr Pharm Des. 2018;24(31):3622-33.

Mecanismo de acción

Inclisiran
de PCSK9

reduce el catabolismo lisosomal de LDL-R

proteínas



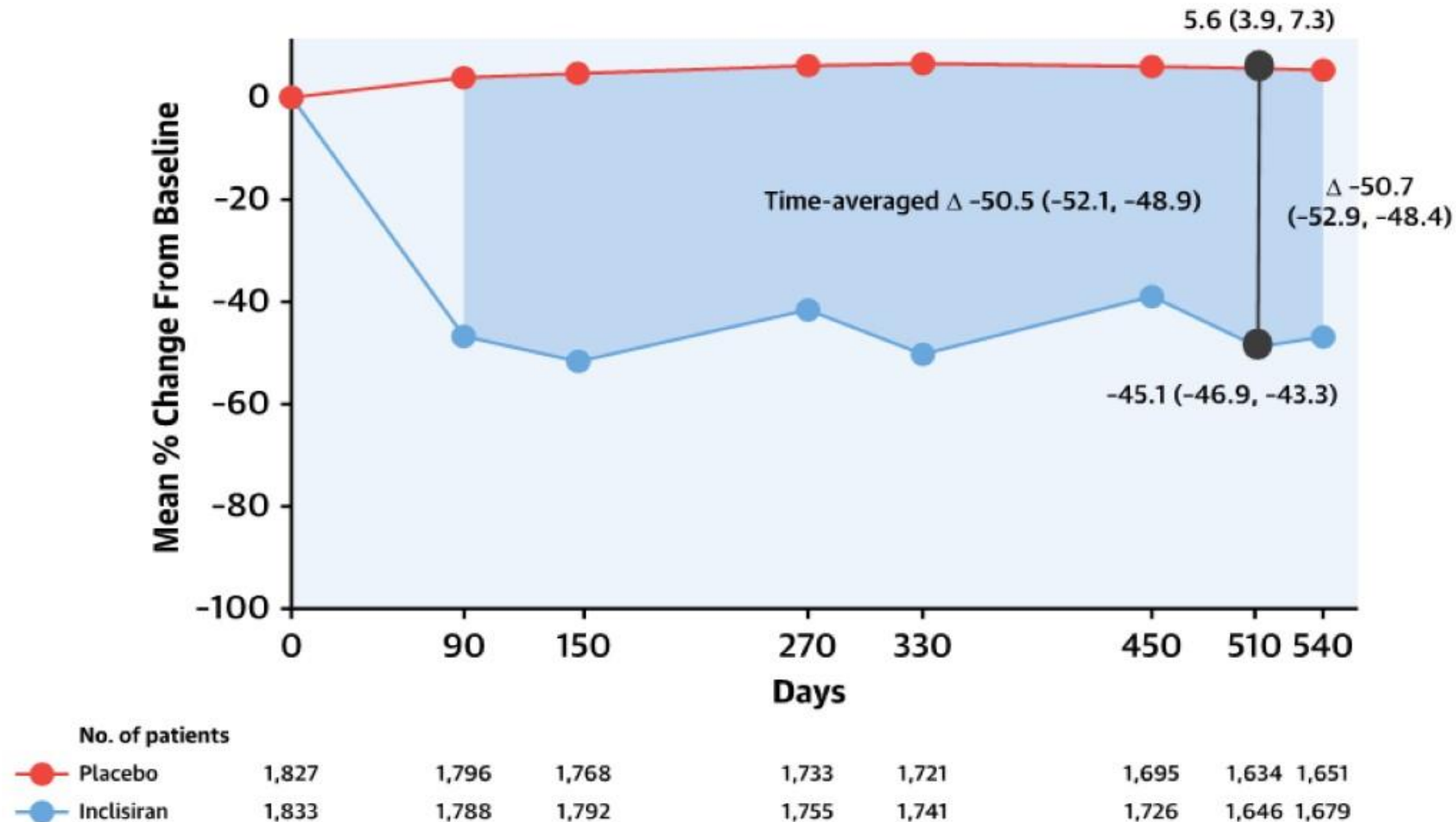
*Los nucleótidos vuelven a entrar en circulación hepática o se eliminan en la bilis.

1. Tsouka AN, et al. Curr Pharm Des. 2018;24:3622-33; 2. Khvorova A, et al. N Engl J Med. 2017;376:4-7

3. Data on file. Inclisiran. Investigator's Brochure. Novartis Pharmaceuticals Corp; 2018; 4. Rand TA, et al. Cell. 2005;123:621-9.

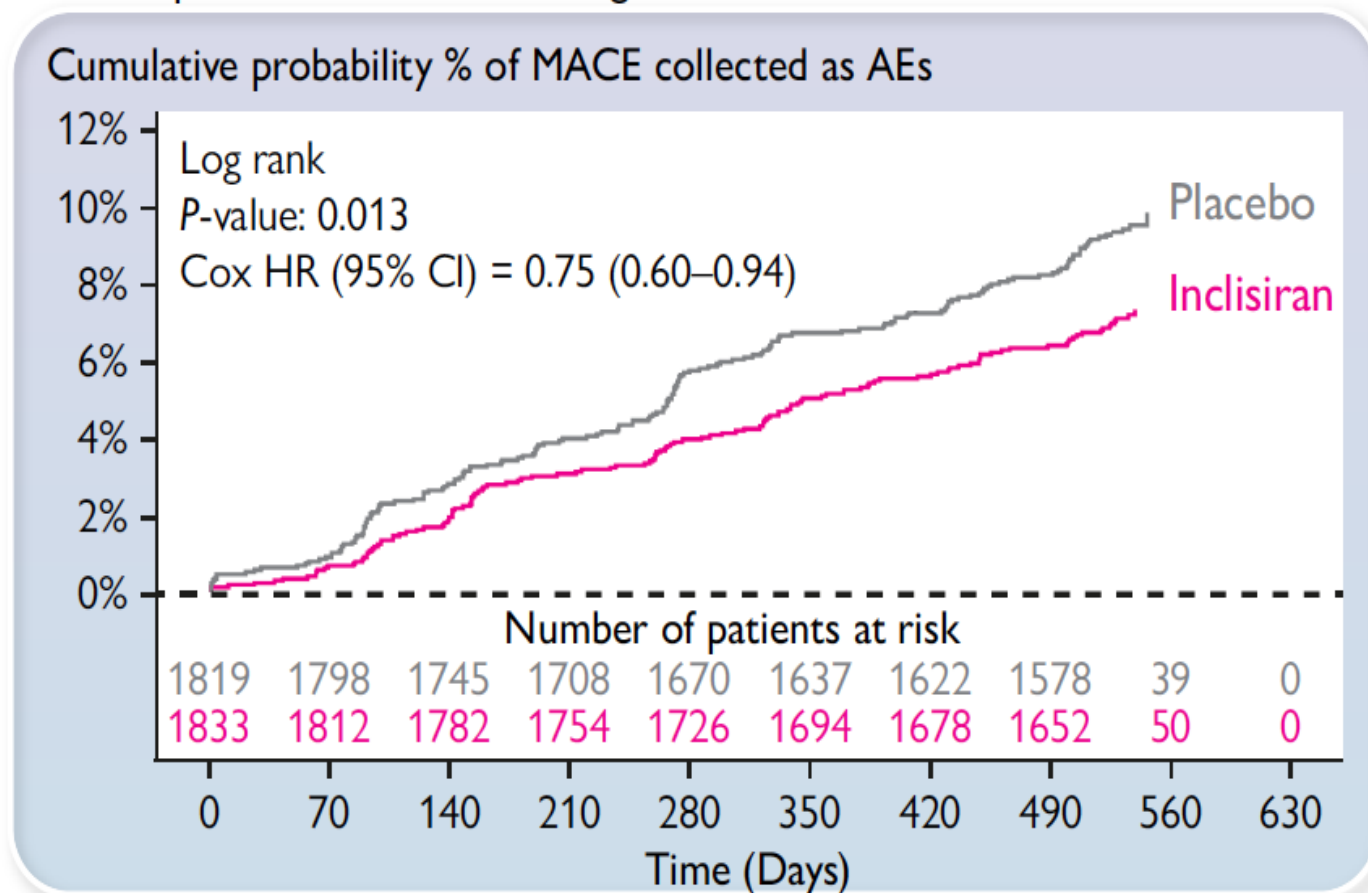
Twice-Yearly Dosing and Sustained Annualized LDL-C Reductions With Inclisiran

LDL-C Changes Over Time: Patient-Level Pooled Analysis



Evidencia preliminar sobre los beneficios CV de reducir el C-LDL con inclisiran, y potencial reducción de MACE (Orion 9, 10 y 11)

Kaplan-Meier curves showing the cumulative event rate for MACE



N=3655
303 MACE
LDL-C ↓
50,6%

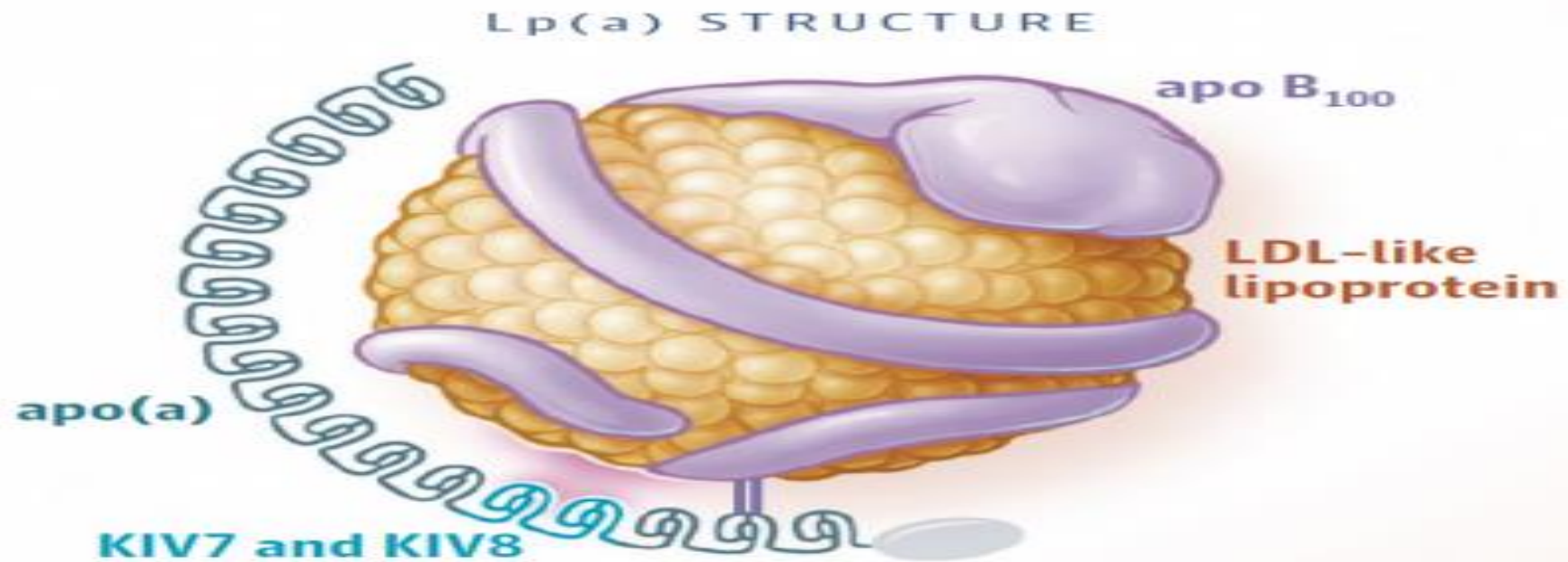
Se hallan en desarrollo estudios de outcomes cardiovasculares (Orion 4,16.000, PS, Victorion 2-Prevent y Victorion 1-Prevent)

Ray KK, et al. European Heart Journal (2023) 44, 129–138

MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores.

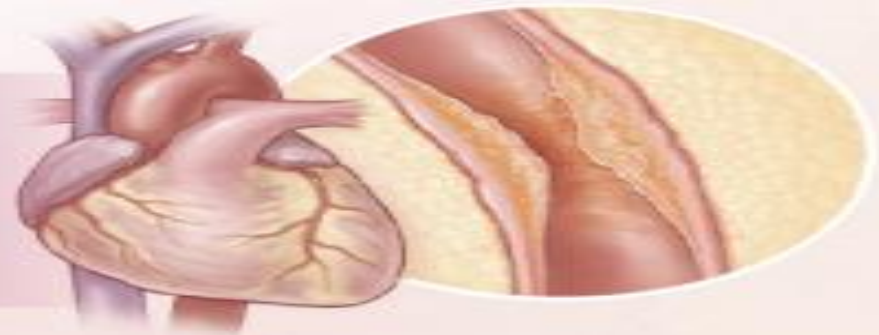
A Structure of lipoprotein(a) (Lp[a])

Lp(a) is a **low-density lipoprotein (LDL)-like lipoprotein** with **apolipoprotein(a) [apo(a)]** bonded to **apolipoprotein B₁₀₀ (apo B₁₀₀)**

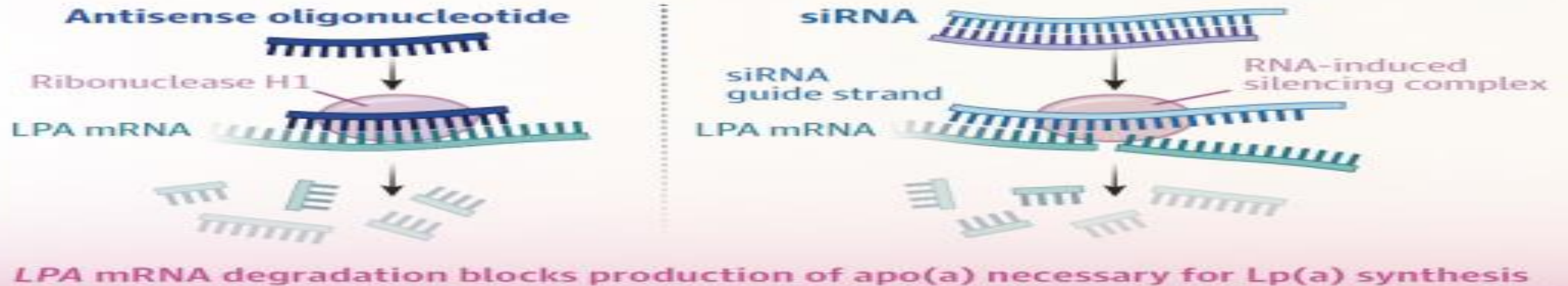


Initial noncovalent bond of **apo(a) kringle domains 7 and 8 (KIV7 and KIV8)** to lysine residues of **apo B₁₀₀**, followed by the formation of a covalent disulfide bond

Increased levels of Lp(a) are an independent and causal risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease and cannot be modified by diet or exercise.



Injectable RNA-based therapies: Antisense oligonucleotides and small interfering RNA (siRNA) prevent translation of LPA messenger RNA (mRNA)



Oral small molecule inhibitor therapy: Muvalaplin binds to apo(a) to prevent formation of Lp(a)



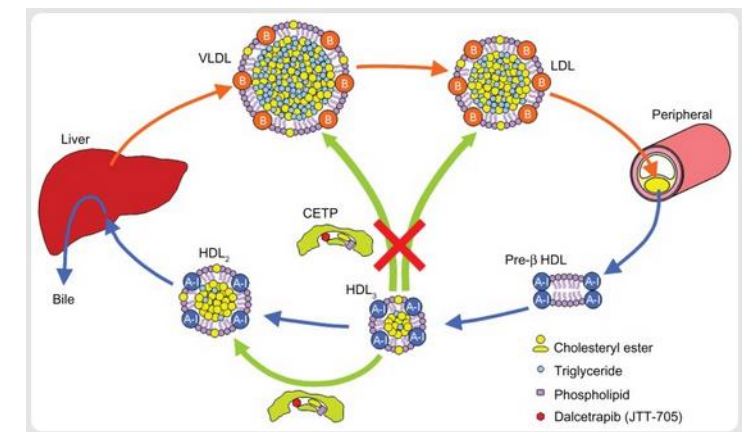


INHIBIDORES DE CETP

Enzima cholesteryl ester transfer protein (CETP),
Transfiere colesterol de HDL-C a VLDL o LDL

TORCETRAPID	DESCONTINUADO
DALCETRAPID	DESCONTINUADO
EVACETRAPID	DESCONTINUADO
ANACETRAPID	DESCONTINUADO

Aumenta muertes. HTA, Adost.
Fallido
Sin resultados significativos



Obicetrapib

ORAL, 10 mg

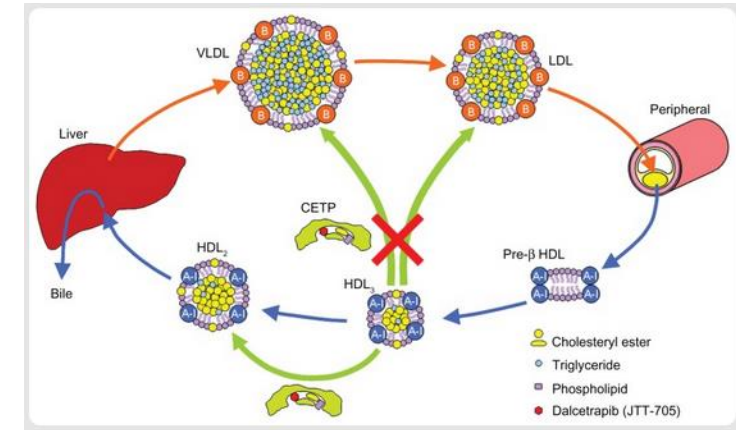
Fase 2y 3

LDL 45% ↓

HDL 165% ↑

APO B 35%, ↓

Lp A 30-50% ↓



PREVAIL TRIAL

FASE 3

9.000

3,5 años

10 mg + Estatinas alta intensidad

Reducción de MACE 2026

VACUNAS PARA EL COLESTEROL?

Inmunoterapia dirigida contra PCSK9..

Ventajas esperadas:

- Efecto sostenido (posiblemente 6-12 meses por dosis).
- Reducción de dependencia de medicación oral o inyecciones frecuentes.
- Menor costo a largo plazo frente a iPCSK9 monoclonales.
- Alta adherencia y control de LDL en pacientes de alto riesgo.

Estado actual:

Aún en fases **preclínicas o Fase I-II** en humanos.

Los resultados preliminares son prometedores,

Se necesitan más datos sobre seguridad e inmunogenicidad .

Vacunas anti-PCSK9

Línea de Tiempo

2017:

AT04A (AEFiRiS) muestra en modelos animales una reducción sostenida de LDL-C y

me

Sahebkar A, Momtazi-Borojeni AA, Banach M.

L-

• 2

Pr

vo

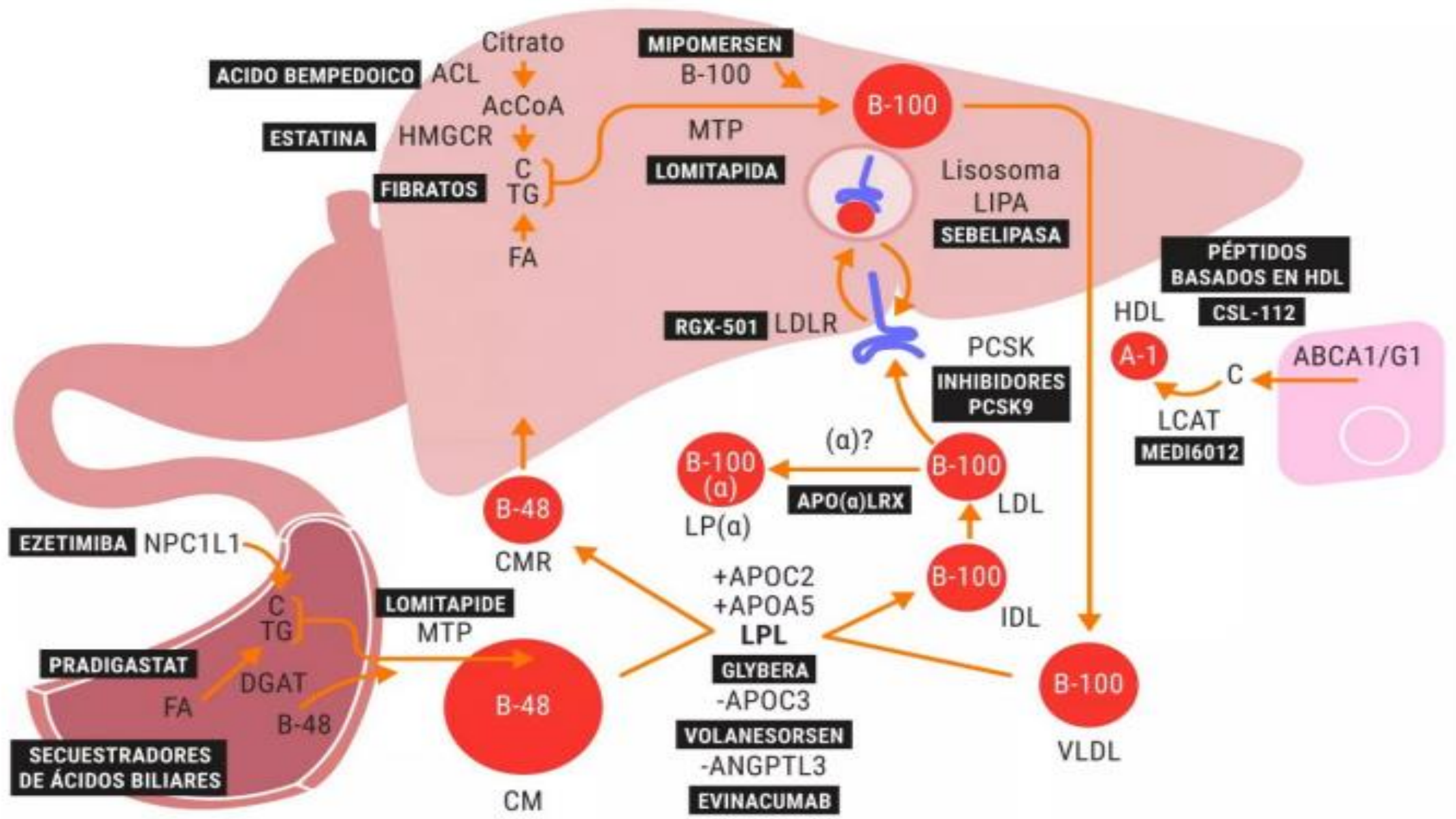
PCSK9 vaccine: so near, yet so far!

Eur Heart J. 2021 doi: 10.1093/eurheartj/ehab299 en

• **2023-2025 (actualidad):**

VXX-401 entra en desarrollo preclínico: vector viral que permite que el hígado produzca anticuerpos anti-PCSK9 de forma sostenida.

Oral therapy	Average LDL-C reduction
Low/Moderate-intensity statin	30%
Low-dose statin + ezetimibe	30-40%
Bempedoic acid + ezetimibe in statin naive	45%
High-intensity statin	50%
High-intensity statin + ezetimibe	65%
High-intensity statin + ezetimibe + bempedoic acid	70%



JUAN

- Juan, empleado, 62 años
- MC: Acude a control clínico.

- Disnea
- PA 140/90
- IMC 32
- No se

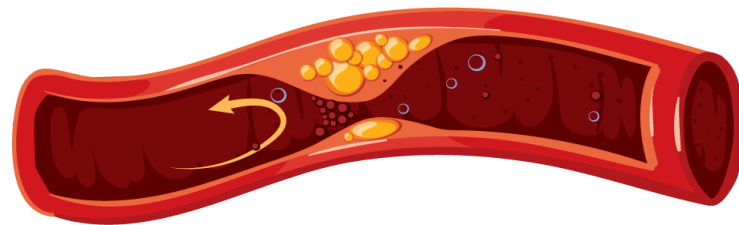
- APP:
- Diabetes
- Hipertensión
- Dislipidemia
- Tabaquismo

- **DIABETES NO CONTROLADA**
- **HTA NO CONTROLADA**
- **OBESIDAD**
- **TABAQUISMO**
- **DISLIPIDEMIA NO CONTROLADA**
- **IAM**

- Hace 8 meses: Síndrome coronario agudo: IAM SEST.

Angioplastia, stents en DA y CX, Hipoquinesia apical, FE normal

Redefinir diagnóstico de dislipidemia según situación clínica

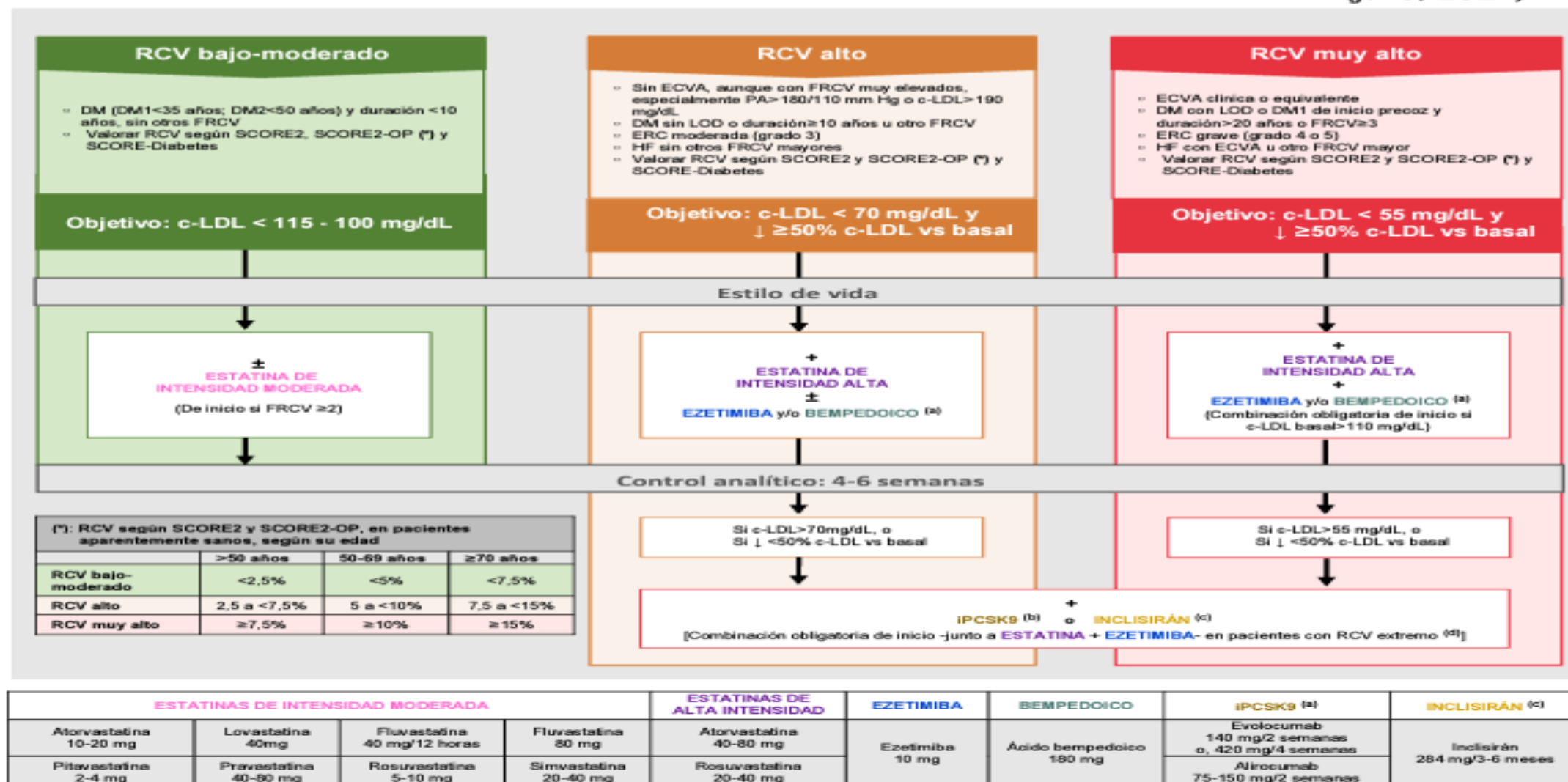


Manejo del Colesterol LDL

Prevención primaria y secundaria – Guías ESC/EAS
y ACC/AHA

Algoritmo de tratamiento de hipercolesterolemia (según RCV y c-LDL)

(julio, 2024)



Clasificación de Riesgo Cardiovascular

- **Bajo:** sin factores de riesgo significativos
- **Moderado:** pocos factores de riesgo (HTA, fumador ?, dislipidemia leve)
- **Alto:** DM, HTA + múltiples factores, hipercolesterolemia familiar
- **Muy alto:** DM con daño orgánico, ERC, riesgo estimado $\geq 10\%$ (SCORE2)

Objetivos de LDL-C según riesgo

Riesgo	Objetivo LDL-C
Bajo	< 116 mg/dL (3.0 mmol/L)
Moderado	< 100 mg/dL (2.6 mmol/L)
Alto	< 70 mg/dL (1.8 mmol/L)
Muy alto	< 55 mg/dL (1.4 mmol/L)
Secundaria	< 55 mg/dL + ↓ ≥50%
Recurrente (<2 años)	< 40 mg/dL

Escalamiento del Tratamiento

- 1. Estilo de vida (todos los pacientes)
- 2. Estatina alta intensidad (atorvastatina 40–80 mg / rosuvastatina 20–40 mg)
- 3. + Ezetimiba 10 mg si no se alcanza objetivo
- 4. + Inclisiran o iPCSK9 si LDL-C sigue alto o en riesgo muy alto

Algoritmo de Tratamiento Dislipidemia

- Evaluar riesgo CV global
- Estimar LDL-C basal
- Comparar con objetivo según riesgo
- ¿LDL-C FUERA DE RANGO?
- → No: mantener estilo de vida
- → Sí: estatina alta intensidad
- → ¿No alcanza? Añadir ezetimiba
- → Si persiste alto: considerar Inclisiran o iPCSK9

*PARA EL LUNES EN EL
CONSUL...*

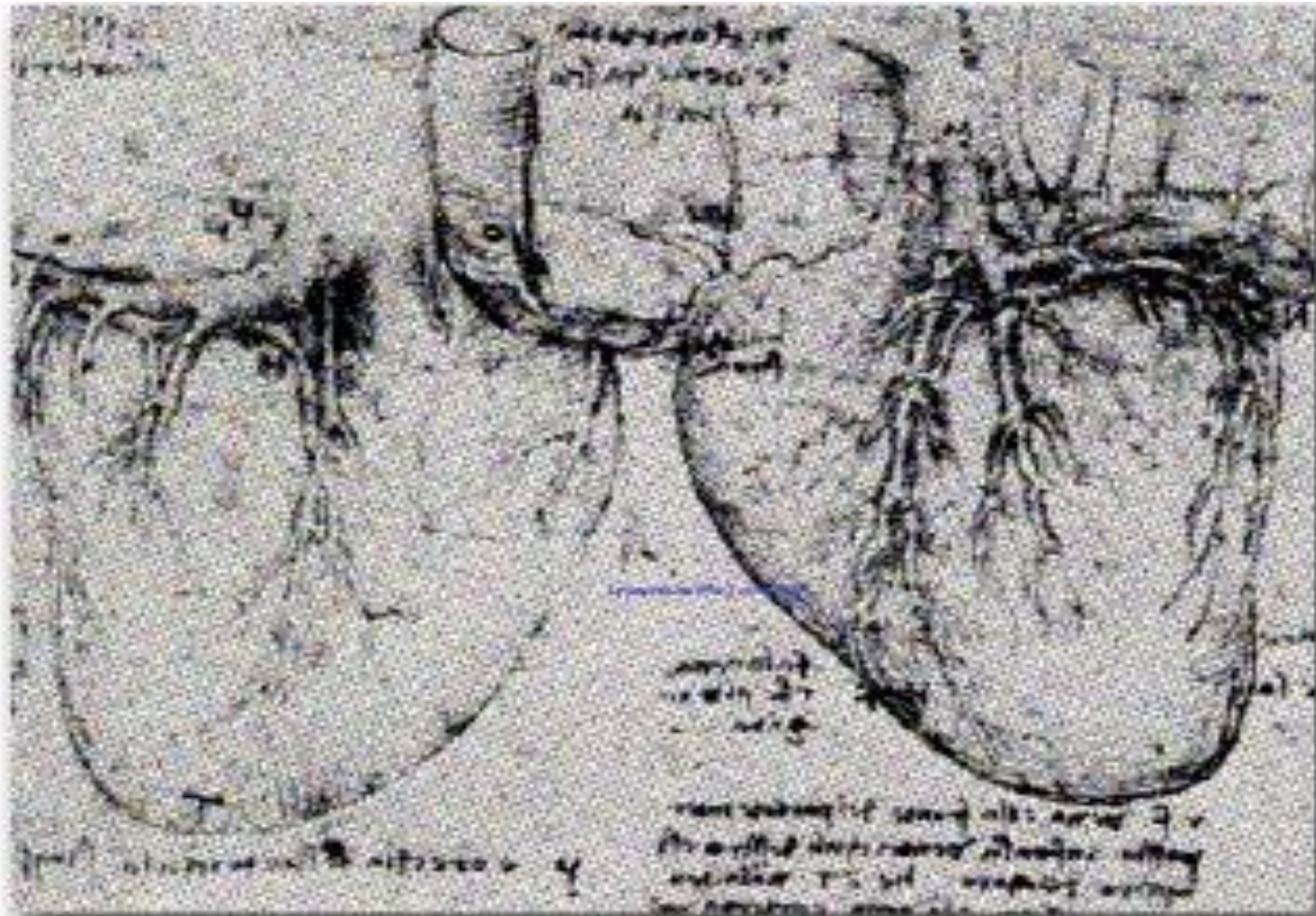
>190

< 100

< 70

< 55

< 40



Leonardo da Vinci, circa 1425

*Nos cubrimos de capas de grosor en las arterias
de la misma manera que nos cubrimos de años,
cuando avanzamos en la vida...*

NADA REEMPLAZA JAMÁS AL JUICIO
CLÍNICO ANTE CADA PACIENTE INDIVIDUAL
Y SU REALIDAD.

Dr. Solano