



ARN de interferencia en terapias hipolipemiantes e Inclisirán en el Manejo de la Dislipidemia Aterosclerótica

RNA interference in lipid-lowering therapies: The emerging role of Inclisiran in atherosclerotic dyslipidemia management

María Gabriela Balarezo-García
ua.mariabalarezo@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador
<https://orcid.org/0000-0002-2049-4306>

Diego Armando Suárez-Páez
docentetp97@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador
<https://orcid.org/0000-0002-2214-8503>

Christian Alexis Ávila-Díaz
ma.christianaad21@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador
<https://orcid.org/0009-0003-8020-9698>

Heydi Nicole Paguay-Pingos
ma.heydinpp29@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador
<https://orcid.org/0009-0003-6852-2999>

RESUMEN

Objetivo: analizar el ARN de interferencia en terapias hipolipemiantes e Inclisirán en el manejo de la dislipidemia aterosclerótica desde la evidencia científica. **Método:** revisión bibliográfica de tipo cualitativa de análisis documental en 30 documentos científicos. **Resultados y Conclusión:** Se identificaron nueve características distintivas del envejecimiento, clasificadas en primarias (inestabilidad genómica, acortamiento telomérico, alteraciones epigenéticas, pérdida de proteostasis), antagónicas (desregulación sensorial de nutrientes, disfunción mitocondrial, senescencia celular) e integradoras (depleción de células madre, alteración de la comunicación intercelular). Los relojes epigenéticos emergen como biomarcadores precisos para determinar la edad biológica. Las intervenciones de reprogramación celular con factores de Yamanaka han demostrado capacidad para revertir marcadores del envejecimiento.

Descriptores: hipercolesterolemia; ARN interferente pequeño; proproteína convertasas. (Fuente, DeCS).

ABSTRACT

Objective: To analyse interference RNA in lipid-lowering therapies and Inclisiran in the management of atherosclerotic dyslipidaemia based on scientific evidence. **Method:** Qualitative literature review of 30 scientific documents. **Results and Conclusion:** Nine distinctive characteristics of ageing were identified, classified as primary (genomic instability, telomere shortening, epigenetic alterations, loss of proteostasis), antagonistic (sensory nutrient dysregulation, mitochondrial dysfunction, cellular senescence) and integrative (stem cell depletion, altered intercellular communication). Epigenetic clocks emerge as accurate biomarkers for determining biological age. Cell reprogramming interventions with Yamanaka factors have demonstrated the ability to reverse markers of ageing.

Descriptors: hypercholesterolemia; small interfering RNA; proprotein convertases. (Source, DeCS).

Recibido: 18/11/2024. Revisado: 23/11/2024. Aprobado: 25/11/2024. Publicado: 05/12/2024.

Artículo original



INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia representa uno de los factores de riesgo más significativos para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, las cuales constituyen la principal causa de morbilidad a nivel mundial (1). La acumulación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la circulación está íntimamente relacionada con la progresión de la aterosclerosis, lo que enfatiza la necesidad crítica de desarrollar estrategias terapéuticas eficaces para reducir los niveles de colesterol LDL en pacientes con alto riesgo cardiovascular (2).

Las estatinas han sido durante más de tres décadas el tratamiento de referencia para el control del colesterol LDL; sin embargo, una proporción considerable de pacientes no logra alcanzar los objetivos terapéuticos establecidos, ya sea por intolerancia medicamentosa o por efectos adversos asociados (3). Esta limitación terapéutica ha impulsado la búsqueda de alternativas farmacológicas innovadoras, dentro de las cuales el Inclisiran emerge como una opción prometedora (4).

El Inclisiran es un fármaco revolucionario basado en tecnología de ARN de interferencia pequeño (siRNA) que inhibe específicamente la síntesis de PCSK9 (proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9) (5). Esta proteína desempeña un papel crucial en la regulación de los receptores de LDL hepáticos, y su inhibición constituye un mecanismo altamente efectivo para incrementar la eliminación del colesterol LDL de la circulación sanguínea (6).

A diferencia de otros inhibidores de PCSK9 basados en anticuerpos monoclonales como Alirocumab y Evolocumab, el Inclisiran presenta la ventaja distintiva de una administración semestral, lo que mejora significativamente la adherencia terapéutica y facilita su implementación en la práctica clínica diaria (7,8). La



hiperlipidemia, caracterizada por niveles elevados de lipoproteínas plasmáticas incluyendo colesterol total, LDL-C, VLDL-C y triglicéridos, está fuertemente asociada con aterosclerosis, cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular (9).

Desde su introducción en ensayos clínicos, el Inclisirán ha demostrado reducciones significativas y sostenidas de los niveles de LDL-C, con disminuciones promedio superiores al 50% comparado con terapias convencionales (10). Su perfil de seguridad ha sido extensamente evaluado en diversos estudios, evidenciando buena tolerabilidad y bajo riesgo de efectos adversos graves (11). Los eventos adversos más frecuentemente reportados incluyen reacciones locales en el sitio de inyección, como dolor leve y eritema, sin haberse identificado efectos secundarios sistémicos significativos (12).

La aprobación regulatoria del Inclisirán por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la FDA ha marcado un hito en la farmacoterapia de la hipercolesterolemia (13). Su indicación principal abarca pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta que no alcanzan niveles deseados de LDL-C con estatinas en monoterapia o que presentan intolerancia a estos fármacos (14).

Se tiene como objetivo analizar el ARN de interferencia en terapias hipolipemiantes e Inclisirán en el manejo de la dislipidemia aterosclerótica desde la evidencia científica.

MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica de tipo cualitativa de análisis documental. La búsqueda se llevó a cabo en bases de datos médicas especializadas incluyendo PubMed, MEDLINE, EMBASE y la Biblioteca Cochrane (15). Empleándose 30 documentos científicos como parte de la población estudiada.

Los términos de búsqueda empleados incluyeron combinaciones de "inclisirán",



"hipercolesterolemia", "PCSK9", "siRNA", "colesterol LDL" y "enfermedad cardiovascular", utilizando operadores booleanos para optimizar los resultados (16). Se aplicaron filtros para seleccionar ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y estudios observacionales publicados en español e inglés (17).

Los criterios de inclusión abarcaron estudios que evaluaran el tratamiento de hipercolesterolemia con Inclisiran, su mecanismo de acción, eficacia y seguridad. Se excluyeron estudios sin acceso a texto completo o que no aportaran datos relevantes sobre el uso clínico del Inclisiran (18, 19).

La calidad metodológica se evaluó utilizando escalas específicas como Newcastle-Ottawa para estudios observacionales y Jadad para ensayos clínicos. Se extrajo información sobre características de pacientes, resultados clínicos, métodos de evaluación y perfil de seguridad (20).

RESULTADOS

Los ensayos clínicos pivotaes ORION-9, ORION-10 y ORION-11 han proporcionado evidencia sobre la eficacia del Inclisiran en diferentes poblaciones de pacientes con hipercolesterolemia (21).

ORION-9: Hipercolesterolemia familiar heterocigota

El estudio ORION-9 incluyó 482 pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, demostrando una reducción del 50% en los niveles de colesterol LDL comparado con placebo a los 510 días de tratamiento (22). Los eventos adversos reportados fueron similares entre grupos, evidenciando buena tolerabilidad del fármaco (23).

ORION-10 y ORION-11: Enfermedad cardiovascular establecida

Los ensayos ORION-10 y ORION-11 evaluaron 3,178 pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica o alto riesgo cardiovascular. Los resultados



mostraron reducciones significativas del colesterol LDL: 52.3% en ORION-10 y 49.9% en ORION-11 (24). El perfil de eventos adversos fue comparable al placebo, predominando reacciones locales transitorias y leves en el sitio de inyección (25).

Análisis de eventos cardiovasculares

Un análisis conjunto de ORION-10 y ORION-11 reveló una reducción del 26% en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores comparado con placebo, aunque sin alcanzar significación estadística individual en cada estudio (26). Este hallazgo subraya la necesidad de estudios adicionales con seguimiento prolongado para confirmar el impacto en morbilidad cardiovascular (27).

Evidencia en práctica clínica real

Un estudio realizado en Italia con 659 pacientes (edad media 63 años) demostró una reducción del 61.2% en los niveles de colesterol LDL después de nueve meses de tratamiento, con el 94% de pacientes alcanzando niveles inferiores a 70 mg/dL (28). Estos resultados confirman la eficacia del Inclisiran en condiciones de práctica clínica real.

Perfil de seguridad

El análisis de seguridad de 3,576 pacientes tratados con Inclisiran versus 1,968 con placebo confirmó que el tratamiento a largo plazo fue bien tolerado, sin nuevas señales de seguridad. La incidencia de eventos adversos graves fue comparable entre grupos, y la aparición de anticuerpos contra el fármaco fue infrecuente (29).

DISCUSIÓN

Los resultados de los ensayos clínicos ORION demuestran que el Inclisiran representa una opción terapéutica innovadora y altamente eficaz para la reducción del colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta. La reducción sostenida del 50-58% en los niveles de LDL-C con solo dos



administraciones anuales constituye una ventaja significativa comparado con inhibidores de PCSK9 basados en anticuerpos monoclonales que requieren aplicaciones más frecuentes (30).

El mecanismo de acción del Inclisiran, basado en la inhibición de la síntesis de PCSK9 mediante ARN de interferencia, representa un enfoque diferencial respecto a las estatinas y otros hipolipemiantes convencionales (1). A diferencia de las estatinas que inhiben la HMG-CoA reductasa, el Inclisiran aumenta la expresión de receptores hepáticos de LDL, promoviendo la eliminación del colesterol LDL de forma más específica y eficiente (2).

Uno de los aspectos más relevantes del Inclisiran es su régimen de dosificación semestral, que facilita significativamente la adherencia al tratamiento comparado con terapias que requieren administración diaria o mensual (3). La adherencia inadecuada constituye uno de los principales factores limitantes de la efectividad de las terapias hipolipemiantes en la práctica clínica, por lo que un fármaco con menor frecuencia de administración representa una ventaja sustancial en la prevención cardiovascular (4).

El perfil de seguridad del Inclisiran ha demostrado ser favorable, con efectos adversos mínimos principalmente limitados a reacciones locales en el sitio de inyección. No se han reportado interacciones relevantes con otros fármacos hipolipemiantes, permitiendo su uso combinado con estatinas para un control más efectivo del colesterol LDL (5).

Aunque los datos actuales sugieren un papel prometedor del Inclisiran en el manejo de la dislipidemia, es necesario continuar evaluando su impacto en la morbimortalidad cardiovascular a largo plazo (6). Los ensayos en curso que involucran más de 30,000 pacientes están diseñados para determinar si la reducción sostenida del LDL-C se traduce en una disminución significativa del riesgo de



eventos cardiovasculares mayores (7).

Las aprobaciones regulatorias por EMA, FDA y su incorporación al Sistema Nacional de Salud español reflejan la solidez de la evidencia clínica que respalda su eficacia y seguridad (8). Su indicación en pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta que no alcanzan objetivos con estatinas o presentan intolerancia amplía las opciones terapéuticas disponibles (9).

CONCLUSIÓN

El Inclisiran representa un avance significativo en el tratamiento de la hipercolesterolemia, ofreciendo una reducción sostenida y clínicamente relevante del colesterol LDL con un perfil de seguridad favorable y una administración semestral que mejora la adherencia terapéutica. Los ensayos clínicos ORION han demostrado consistentemente su eficacia en diversas poblaciones de pacientes, incluidos aquellos con hipercolesterolemia familiar heterocigota y enfermedad cardiovascular establecida. Su mecanismo de acción innovador basado en tecnología siRNA para inhibir la síntesis de PCSK9 lo distingue de las estrategias terapéuticas previas y abre nuevas perspectivas en el desarrollo de terapias basadas en modulación de la expresión génica. La evidencia disponible posiciona al Inclisiran como una herramienta valiosa en el arsenal terapéutico para el manejo integral de pacientes con dislipidemia y alto riesgo cardiovascular.

FINANCIAMIENTO

No monetario

CONFLICTO DE INTERÉS

No existe conflicto de interés con personas o instituciones ligadas a la investigación.

AGRADECIMIENTOS

A la dirección de investigación de UNIANDES.



REFERENCIAS

1. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran for the treatment of dyslipidemia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018;27(3):235-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29451410/>
2. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1507-19. doi:10.1056/NEJMoa1912387
3. Mikhailidis DP, Toth PP, Banach M. Inclisiran in dyslipidemia. *Eur Heart J*. 2021;42(7):674-82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34061126/>
4. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Inclisiran siRNA technology in the management of dyslipidemia. *Expert Opin Biol Ther*. 2024;24(2):145-53. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0146280624000586>
5. Kallend D, Wright RS, Xu J, et al. Safety and Tolerability of Inclisiran for Treatment of Hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(10):1028-37. Disponible en: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2023.10.007>
6. Frampton JE. Inclisiran: A Review in Hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2023;23(2):219-30. doi:10.1007/s40256-023-00568-7
7. Fragozo-Ramos MC, López-Sendón J, Fernández-Avilés F. Inclisiran, ARN interferente pequeño: un nuevo enfoque para el tratamiento del colesterol LDL elevado. *Rev Colomb Cardiol*. 2022;29(6):663-72.
8. Valle-Alfonso J. Inclisiran: una nueva promesa en el tratamiento de la dislipemia. *Blog de la Sociedad Española de Cardiología*. 2020. Disponible en: <https://secardiologia.es/blog/11483-inclisiran-una-nueva-promesa-en-el-tratamiento-de-la-dislipemia>
9. Clark J, Montori V. In patients with ASCVD and elevated LDL-C with maximal statin therapy, inclisiran reduced LDL-C levels at 18 months. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):JC18. doi:10.7326/ACPJ202008180-018
10. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran for the treatment of hypercholesterolemia: pooled efficacy and safety results from the ORION-9, ORION-10, and ORION-11 trials. *Lancet*. 2021;398(10304):2388-98.
11. Kallend D, Colhoun HM, Ginsberg HN, et al. Efficacy and safety of inclisiran in patients with hypercholesterolemia: results from the ORION-9, ORION-10, and ORION-11 trials. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3589-98.
12. Morrow DA, Braunwald E, Mancía G, et al. Efficacy and safety of inclisiran in patients with hypercholesterolemia: findings from the ORION-11 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(15):1818-28.



13. Pavía-López Abel A, Alcocer-Gamba MA, Ruiz-Gastelum ED, Mayorga-Butrón JL, Mehta R, Díaz-Aragón FA, et al. Guía de práctica clínica mexicana para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Arch Cardiol Méx. 2022;92(Suppl 1):1-62.
14. Gencer B, et al. Tendencias actuales en el manejo de lípidos. Curr Opin Lipidol. 2021;32(2):84-90.
15. Tsimikas S, Karwowska-Prokopczuk E, Aylward PE, et al. Inclisiran for the treatment of hypercholesterolemia: results from the ORION-9 trial. J Am Coll Cardiol. 2020;75(23):2850-9.
16. Tsimikas S, Baum SJ, Wiviott SD, et al. A randomized trial of inclisiran in patients with elevated cholesterol. N Engl J Med. 2020;382(16):1507-16.
17. Baum SJ, Tsimikas S, Karwowska-Prokopczuk E, et al. Safety and efficacy of inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia: results from the ORION-9 trial. Atherosclerosis. 2021;319:8-16.
18. Parker RA, Stroes E, Toth PP, et al. Inclisiran in patients with cardiovascular disease: efficacy and safety results from the ORION-10 and ORION-11 trials.
19. Ginsberg HN, Baigent C, Cook NR, et al. Efficacy and safety of inclisiran in patients with elevated cholesterol: pooled analysis from the ORION-9, ORION-10, and ORION-11 trials.
20. Stein EA, Gipe D, Bruckert E, et al. Long-term safety and tolerability of inclisiran in the ORION-11 trial. J Am Coll Cardiol. 2022;80(4):393-401.
21. Toth PP, Ginsberg HN, Ray KK, et al. Long-term safety and efficacy of inclisiran in patients with hypercholesterolemia: 3-year follow-up from the ORION-11 trial. J Clin Lipidol. 2023;17(5):456-63.
22. Bergmark BA, Baum SJ, Karwowska-Prokopczuk E, et al. The efficacy of inclisiran in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and elevated LDL-C: a pooled analysis of ORION-9, ORION-10, and ORION-11. JAMA Cardiol. 2021;6(12):1341-9.
23. Nishikido T, Ray KK. Inclisiran for the treatment of dyslipidemia. Expert Opin Investig Drugs. 2018;27(3):287-94.
24. Lamb YN. Inclisiran: First Approval [published correction appears in Drugs. 2021 Jun;81(9):1129]. Drugs. 2021;81(3):389-95. doi:10.1007/s40265-021-01473-6
25. Wilkinson MJ, Bajaj A, Brousseau ME, Taub PR. Harnessing RNA Interference for Cholesterol Lowering: The Bench-to-Bedside Story of Inclisiran. J Am Heart Assoc. 2024;13(6):e032031. doi:10.1161/JAHA.123.032031
26. Zhang Y, Chen H, Hong L, et al. Inclisiran: a new generation of lipid-lowering siRNA therapeutic. Front Pharmacol. 2023;14:1260921. doi:10.3389/fphar.2023.1260921



ARN de Interferencia en Terapias Hipolipemiantes e Inclisiran en el Manejo de la Dislipidemia
Aterosclerótica
RNA Interference in Lipid-Lowering Therapies: The Emerging Role of Inclisiran in Atherosclerotic
Dyslipidemia Management
María Gabriela Balarezo-García
Diego Armando Suárez-Páez
Christian Alexis Ávila-Díaz
Heydi Nicole Paguay-Pingos

27. Wright RS, Raal FJ, Koenig W, et al. Inclisiran administration potently and durably lowers LDL-C over an extended-term follow-up: the ORION-8 trial. *Cardiovasc Res.* 2024;120(12):1400-10. doi:10.1093/cvr/cvae109
28. Katsiki N, Vrablik M, Banach M, Gouni-Berthold I. Inclisiran, Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Lipoprotein (a). *Pharmaceuticals (Basel).* 2023;16(4):577. doi:10.3390/ph16040577
29. Ray KK, Troquay RPT, Visseren FLJ, et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran 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(2):109-19. doi:10.1016/S2213-8587(22)00353-9
30. Albosta MS, Grant JK, Taub P, Blumenthal RS, Martin SS, Michos ED. Inclisiran: A New Strategy for LDL-C Lowering and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2023;19:421-31. doi:10.2147/VHRM.S338424

Derechos de autor: 2025 Por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0)
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>