

# Inclisiran en el manejo de la hiperlipidemia y la prevención de la enfermedad aterosclerótica: una revisión exploratoria

## Inclisiran in the management of hyperlipidemia and the prevention of atherosclerotic disease: an exploratory review

Esteban Zavaleta-Monestel<sup>2,3\*</sup>, Juliana Salas-Segura<sup>4</sup>, Jonathan García-Montero<sup>1</sup>, Sebastián Arguedas-Chacón<sup>1</sup>, Ricardo Quesada-Villaseñor<sup>1</sup>, Adriana Anchía-Alfaro<sup>1</sup>, Jeimy Campos-Hernández<sup>3</sup>, Luis Abel Gutiérrez-Jaikel<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Investigación, Hospital Clínica Bíblica, San José, Costa Rica

<sup>2</sup>Departamento de Farmacia, Hospital Clínica Bíblica, San José, Costa Rica

<sup>3</sup>Facultad de Farmacia, Universidad de Iberoamérica, San José, Costa Rica

<sup>4</sup>Departamento de Cardiología, Hospital Clínica Bíblica, San José, Costa Rica

Recibido: 17 junio 2024

Aceptado: 18 junio 2025

Publicado: 31 diciembre 2025

\*Correspondencia: Esteban Zavaleta-Monestel. ezavaleta@clinicabiblica.com

### Resumen

**Introducción y objetivo:** La aterosclerosis es una enfermedad grave que afecta a las arterias y aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares, principales causas de muerte en el mundo. El colesterol aterogénico o LDL-C juega un papel crucial en esta enfermedad. Las estatinas han sido el tratamiento convencional para reducir el LDL-C durante décadas, pero en algunos pacientes no son suficientes. El objetivo principal de esta revisión es describir la utilización de Inclisiran, una terapia innovadora basada en ARN interferente de acción prolongada, en el manejo de la hiperlipidemia y la prevención de la aterosclerosis.

**Métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva en las bases de datos electrónicas PubMed, Google Scholar y UpToDate. La búsqueda se enfocó en estudios publicados entre enero de 2013 y mayo de 2024, incluyendo artículos sobre el uso de Inclisiran en la aterosclerosis, la importancia de la proteína PCSK9 en relación con Inclisiran, el impacto de Inclisiran en los niveles de colesterol LDL y la prevención de ASCVD mediante Inclisiran.

**Resultados:** Los estudios clínicos analizados han demostrado que Inclisiran es eficaz y seguro para tratar la elevación del colesterol LDL. Su principal ventaja es su dosificación infrecuente, con solo dos aplicaciones al año, lo que disminuye significativamente el riesgo de incumplimiento terapéutico en comparación con otros medicamentos orales o inyectables.

**Conclusiones:** Inclisiran representa un avance significativo en el tratamiento de la hipercolesterolemia y la prevención de enfermedades cardiovasculares. Su mecanismo de acción innovador y su eficacia demostrada la convierten en una opción terapéutica interesante para pacientes de alto riesgo que no logran alcanzar los niveles óptimos de LDL-C con las terapias tradicionales.

**Palabras clave:** Inclisiran. PCSK9. ARN de interferencia. Enfermedad aterosclerótica. Dislipidemia. Colesterol LDL.

## Abstract

**Introduction and objective:** Atherosclerosis is a serious disease that affects the arteries and increases the risk of cardiovascular diseases, which are leading causes of death worldwide. Atherogenic cholesterol, or LDL-C, plays a crucial role in this disease. Statins have been the conventional treatment to reduce LDL-C for decades, but they are not sufficient for some patients. The main objective of this review is to describe the use of Inclisiran, an innovative therapy based on long-acting interfering RNA, in the management of hyperlipidemia and the prevention of atherosclerosis.

**Methods:** A comprehensive literature review was conducted using the electronic databases PubMed, Google Scholar, and UpToDate. The search focused on studies published between January 2013 and May 2024, including articles on the use of Inclisiran in atherosclerosis, the importance of the PCSK9 protein in relation to Inclisiran, the impact of Inclisiran on LDL cholesterol levels, and the prevention of ASCVD using Inclisiran.

**Results:** The clinical studies analyzed have shown that Inclisiran is effective and safe in treating elevated LDL cholesterol. Its main advantage is its infrequent dosing, with only two applications per year, significantly reducing the risk of therapeutic non-compliance compared to other oral or injectable medications.

**Conclusions:** Inclisiran represents a significant advancement in the treatment of hypercholesterolemia and the prevention of cardiovascular diseases. Its innovative mechanism of action and proven efficacy make it an attractive therapeutic option for high-risk patients who do not achieve optimal LDL-C levels with traditional therapies.

**Keywords:** Inclisiran. PCSK9. RNA interference. Atherosclerotic disease. Dyslipidemia. LDL-cholesterol.

---

## Introducción

La aterosclerosis, también conocida como enfermedad cardíaca aterosclerótica (ASCVD, por sus siglas en inglés), es una condición progresiva caracterizada por la acumulación de placa ateromatosa en las paredes de las arterias [1]. Esta placa está compuesta por grasa, colesterol y otras sustancias, lo que puede provocar el estrechamiento y endurecimiento de las arterias, reduciendo así el flujo sanguíneo a órganos vitales como el corazón, el cerebro y las extremidades. Numerosos estudios han investigado los niveles de colesterol en relación con las lipoproteínas de baja densidad (LDL) presentes en la sangre, encontrando una fuerte asociación con la enfermedad coronaria [2]. Esto significa que el LDL-C es el principal portador de colesterol en la sangre, capaz de dañar las arterias y fomentar la formación de placa e inflamación, contribuyendo al desarrollo de la enfermedad aterosclerótica [3].

La enfermedad aterosclerótica representa una de las principales causas de muerte en todo el mundo, por lo que un abordaje integral de la dislipidemia es uno de los principales objetivos de tratamiento [4,5]. Por esta razón, es fundamental adoptar cambios en el estilo de vida junto con una dieta adecuada y un tratamiento farmacológico con estatinas para reducir las lipoproteínas aterogénicas. Esto lleva a una disminución del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y, por ende, a una reducción en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica [6,7].

Es fundamental comprender que, para tratar estas enfermedades y reducir los niveles de LDL-C, las estatinas son la primera línea de tratamiento [8]. Sin embargo, en algunos casos, el uso de las estatinas

resulta insuficiente para alcanzar los niveles deseados de LDL-C, y hasta un 20% de los pacientes de alto riesgo no logran sus objetivos de LDL-C [9]. Aunque estos medicamentos son efectivos para reducir los lípidos, no siempre se consiguen los objetivos del tratamiento, lo que puede llevar a la renuencia de los pacientes a seguir tomando estatinas y resultar en baja adherencia o inercia terapéutica [10].

Una posible causa de la respuesta deficiente al tratamiento con estatinas y ezetimibe en algunos pacientes es la baja potencia de estos medicamentos para reducir el colesterol en ciertos individuos [11]. En este contexto, las nuevas terapias, como los inhibidores de la proteína convertasa subtilisina-kexina tipo 9 (PCSK9), han demostrado ser herramientas poderosas para combatir el colesterol alto. Estos inhibidores pueden reducir el colesterol LDL (conocido como colesterol aterogénico) en un 60% adicional a las estatinas, lo que representa un avance significativo en el tratamiento de la hipercolesterolemia [12]. Además de reducir el LDL, los inhibidores de PCSK9 también aumentan el colesterol HDL (caracterizado por sus propiedades antiapoptóticas, antioxidantes y su capacidad de reducción de otras sustancias aterogénicas como la apolipoproteína B) y disminuyen los triglicéridos, factores que en conjunto contribuyen a una menor probabilidad de sufrir eventos cardiovasculares [13].

Actualmente, la terapia de lípidos más reciente que ha recibido aprobación regulatoria es el Inclisiran. Este fue aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en 2020 [14] y en 2021 por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) [15]. Inclisiran es una innovadora terapia basada en ARN pequeño de interferencia de acción prolongada (siRNA) que actúa

directamente en el hígado para inhibir la producción de la proteína PCSK9 [16]. Al bloquear esta proteína, se reducen significativamente los niveles de LDL en la sangre. Los estudios clínicos han demostrado que Inclisirán no solo mejora el perfil lipídico, sino que también contribuye a la reducción de eventos cardíacos adversos, como infartos, accidentes cerebrovasculares y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca [10].

## Metodología

### Diseño de estudio

Se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva en varias bases de datos electrónicas: PubMed, Google Scholar y UpToDate. La búsqueda se centró en estudios publicados entre enero de 2013 y mayo de 2024. El objetivo principal de esta revisión fue evaluar la eficacia y relevancia clínica de Inclisirán en la reducción de colesterol LDL y en la prevención de enfermedades cardiovasculares arterioscleróticas (ASCVD).

### Recopilación de datos

Se definieron criterios específicos de inclusión y exclusión para garantizar la relevancia y calidad de los estudios seleccionados. Los criterios de inclusión

fueron: artículos que abordaran el uso de Inclisirán en el contexto de la aterosclerosis, estudios que discutieran la importancia de la proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) en relación con Inclisirán, investigaciones sobre el impacto de Inclisirán en los niveles de colesterol LDL y estudios sobre la prevención de ASCVD mediante el uso de Inclisirán. Los estudios que investigaran temas diferentes a Inclisirán, publicaciones fuera del rango de años 2013-2024, artículos no disponibles en inglés o español y revisiones sin datos primarios relevantes fueron excluidos.

## Resultados

En la siguiente **Tabla 1**, se muestran todos los ensayos utilizados para evaluar y observar la eficacia y seguridad que tiene Inclisirán en el manejo del colesterol LDL en diferentes tipos de pacientes y la reducción de la PCSK9.

## Discusión

El inclisirán es un pequeño ácido ribonucleico (siRNA) de cadena corta y sintético que actúa como un potente silenciador genético, degradando de manera específica los ARNm complementarios [12]. Este efecto reduce la producción de la proteína PCSK9 en las células hepáticas [6].

**Tabla 1.** Estudios clínicos de Inclisirán sobre eficacia y seguridad en pacientes con LDL elevado

Autor (s)	Estudio de base	Parámetro Clínico	Objetivo	Conclusión
(Ray et al.) [20] (Ray et al.) [33]	ORION-1	Eficacia en pacientes de alto riesgo cardiovascular	Examinar la reducción de colesterol en pacientes de alto riesgo de enfermedad cardiovascular a los que se les administró a unos una dosis única de placebo y a otro grupo Inclisirán los días 1 y 90.	Los pacientes que recibieron Inclisirán tuvieron reducciones dosis dependientes tanto en los niveles de LDL como de PCSK9
(Leiter et al.) [21]	ORION-1	Eficacia y seguridad independientemente de la presencia de diabetes.	Comparación de los niveles de LDL y PCSK9 en los días 1 y 180 en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica en grupos con o sin diabetes.	Inclisirán se asoció a disminuciones de LDL-C, PCSK9 y apolipoproteína B en los grupos sin y con diabetes con la misma proporción de eventos adversos en ambos grupos.
(Ray et al.) [24]	ORION-1	Eficacia de 1 a 2 dosis de Inclisiran sobre LDLc a 1 año de seguimiento.	Determinar si Inclisirán reduce los niveles de LDL con un régimen de dosificación poco frecuente.	El tratamiento con Inclisirán produjo reducciones de LDL durante un año. Inclisirán ofrece una reducción de los niveles de LDL con una dosificación poco frecuente

...continuación tabla 1.

<b>Autor (s)</b>	<b>Estudio de base</b>	<b>Parámetro Clínico</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Conclusión</b>
(Landmesser et al.) [30]	ORION-1	Seguridad de Inclisirán en diferentes regímenes de dosificación.	Establecer la seguridad sobre la administración de Inclisirán en diferentes regímenes de dosificación para disminuir los niveles de LDL y PCSK9.	No se observaron efectos adversos en las medidas de inflamación ni efectos adversos en plaquetas. Estos hallazgos de seguridad brindan tranquilidad sobre la seguridad de Inclisirán
(Ray et al.) [18]	ORION-3	Eficacia y seguridad de Inclisirán a 4 años del estudio ORION-1	Observar el cambio porcentual de los niveles de LDL en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica y con colesterol LDL elevado a pesar del tratamiento con estatinas que habían completado el ensayo ORION-1.	Inclisirán, el cual fue administrado dos veces al año, proporcionó reducciones sostenidas de colesterol LDL y PCSK9 y fue bien tolerado durante 4 años en el estudio de extensión.
(Raal et al.) [23]	ORION-5	Eficacia y seguridad en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica	Valoración porcentual en los niveles de LDL en 56 pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica y niveles elevados de LDL en un grupo placebo y el grupo que recibió Inclisirán.	El tratamiento con Inclisirán no redujo los niveles de LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica a pesar de las reducciones en los niveles de PCSK9. Inclisirán fue bien tolerado y seguro.
(Kallend et al.) [22]	ORION-6	Farmacocinética, farmacodinamia (LDL y PCSK9) y Seguridad del inclisirán en población con insuficiencia hepática.	Investigar la farmacocinética, farmacodinamia y seguridad de Inclisirán en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada vs. pacientes con función hepática normal.	La farmacocinética aumentó hasta dos veces en pacientes con insuficiencia hepática moderada en comparación con la normal. Inclisirán es generalmente seguro y bien tolerado en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada
(Wright et al) [26]	ORION-1 y ORION-7	Farmacodinámica y seguridad en pacientes con insuficiencia renal.	Investigar las propiedades farmacodinámicas de Inclisirán en pacientes con función renal normal e insuficiencia renal.	Los efectos farmacodinámicos y perfil de seguridad fueron similares en participantes con función renal normal o alterada. En estos pacientes no es necesario ajustar la dosis de Inclisirán.
(Raal et al.) [19]	ORION-9	Eficacia y seguridad de inclisirán en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica.	Analizar los cambios porcentuales desde el inicio en el nivel de colesterol, el día 90 y el día 540 en pacientes que tienen hipercolesterolemia familiar heterocigótica.	Entre los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica que recibieron Inclisirán, tuvieron niveles más bajos de LDL colesterol en comparación con aquellos que solo recibieron placebo.

...continuación tabla 1.

Autor (s)	Estudio de base	Parámetro Clínico	Objetivo	Conclusión
(Raal et al.) [28]	ORION-9 ORION-10 y ORION-11	Eficacia y seguridad en pacientes sudafricanos con alto riesgo cardiovascular	Analizar los datos de los ensayos de ORION de fase III para poder evaluar la eficacia y seguridad de Inclisiran en pacientes de Sudáfrica.	Se pudo evidenciar que Inclisiran es eficaz y seguro y produce reducciones importantes de LDL-C en pacientes de Sudáfrica con alto riesgo cardiovascular.
(Ray et al.) [17]	ORION-10 y ORION-11	Eficacia de Inclisiran para reducir los niveles de LDL en pacientes que ya recibieron tratamiento con estatinas	Determinar si es posible lograr una reducción significativa de los niveles de colesterol LDL-C en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica o riesgo equivalente, incluso en aquellos que ya recibieron tratamiento con estatinas, tras la administración de Inclisiran en día 1, 90 y cada 6 meses.	Se evidenció reducciones de los niveles de LDL en aproximadamente el 50% de los pacientes a los que se les administró Inclisiran por vía subcutánea.
(Landmesser et al.) [27]	ORION-10 y ORION-11	Eficacia y seguridad de Inclisiran en pacientes con o sin infarto agudo del miocardio	Evaluar la eficacia y seguridad de Inclisiran en pacientes con o sin infarto de miocardio	Se evidenció que Inclisiran proporcionó una reducción efectiva del LDL independientemente del estado del infarto de miocardio
(Ray et al.) [6]	ORION-11	Eficacia en prevención primaria en pacientes LDL colesterol elevado a pesar de tomar estatinas	Se analizaron 203 personas con riesgo a sufrir eventos cardiovasculares previos, pero sin ellos, a pesar del tratamiento con estatinas. Se administró Inclisiran o placebo los días 1 y 90 y posteriormente cada 6 meses hasta 540 días	Inclisiran fue generalmente tolerado en pacientes de prevención primaria con LDL-C elevado quienes obtuvieron reducciones significativas.
(Luo et al.) [25]	ORION-14	Eficacia y seguridad de Inclisiran en pacientes asiáticos	Evaluar la seguridad y los efectos que tiene el Inclisiran sobre los niveles de la PCSK9 y LDL en pacientes chinos con LDL elevado a pesar de tratamiento con terapias reductoras de LDL-C.	Inclisiran en general fue seguro y bien tolerado; una dosis única de Inclisiran redujo significativamente los niveles de PCSK9 y LDL-C.
(Fitzgerald et al.) [29]	NCT02314442	Eficacia y Seguridad	Evaluar la seguridad, perfil de efectos secundarios y las medidas farmacodinámicas de los niveles de PCSK9, nivel de colesterol LDL.	No se observaron eventos adversos graves con Inclisiran. Las dosis de 300 mg redujeron significativamente los niveles de PCSK9 y LDL durante al menos 6 meses.

...continuación tabla 1.

Autor (s)	Estudio de base	Parámetro Clínico	Objetivo	Conclusión
(Kallend et al.) [31]	Pro00029216	Seguridad	Analizar los efectos del inclisirán a una dosis supraterapéutica (900mg) sobre el intervalo QT en pacientes voluntarios.	Una dosis supraterapéutica de inclisiran sódico (900 mg) no tuvo efecto sobre el intervalo QTcF ni sobre otros parámetros del electrocardiograma, proporcionando información adicional y tranquilidad en relación con el perfil de seguridad del inclisiran.
(Fitzgerald et al.) [32]	NCT01437059	Seguridad de ALN-PCS (inclisirán) en pacientes con colesterol elevado.	Valorar la seguridad y tolerabilidad de ALN-PCS, características farmacocinéticas de ALN-PCS y sus efectos farmacodinámicos sobre PCSK9 y colesterol LDL.	La inhibición de PCSK9 proporciona un mecanismo seguro para reducir la concentración de colesterol LDL en individuos sanos con colesterol elevado.

La inhibición de la PCSK9 se ha convertido en un enfoque terapéutico prometedor para reducir los niveles de colesterol LDL-C, especialmente en pacientes con hipercolesterolemia familiar o aquellos que no responden adecuadamente a las estatinas [9]. Como serina proteasa, la PCSK9 regula la degradación de los receptores de LDL en el hígado, lo que afecta la capacidad del cuerpo para eliminar el colesterol LDL de la sangre [8,28]. Al inhibir la PCSK9, aumenta el número de receptores de LDL disponibles, mejorando así la captación y eliminación del colesterol LDL en circulación [3].

### Mecanismo de acción

Inclisirán actúa de manera precisa para disminuir el colesterol LDL ("colesterol aterogénico") en el hígado. Para ello, se une específicamente a una molécula llamada n-acetilgalactosamina (GalNAc) presente en la superficie de las células hepáticas y que tiene una alta afinidad por los receptores de asialoglicoproteína [10]. Esta unión actúa como un mecanismo de direccionamiento molecular, dirigiendo a inclisirán hacia un receptor específico llamado ASGPR [35].

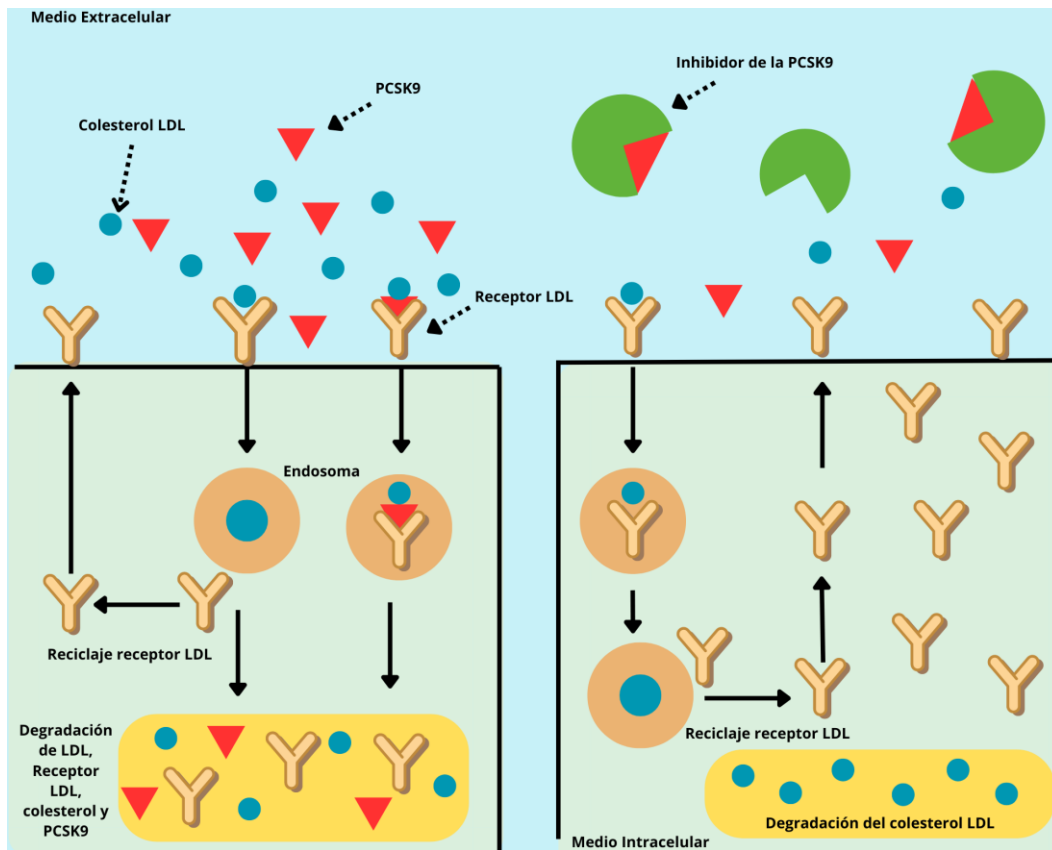
Una vez dentro de la célula hepática, Inclisirán se asocia con un complejo proteico conocido como RISC, encargado de silenciar genes. En el proceso de interferencia por ARN, dos hebras de ARN, la hebra guía y la hebra pasajera, juegan un papel crucial en silenciar genes específicos [36]. La hebra guía actúa llevando la información necesaria para reconocer el ARN mensajero (ARNm). Por otro lado, la hebra pasajera

es complementaria del ARNm objetivo y tiene una longitud similar; juntas, estas dos hebras forman un dúplex de ARN que se une al complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC) [37]. El dúo inclisirán-RISC actúa con precisión quirúrgica, identificando y destruyendo el ARNm que codifica la proteína PCSK9 [38]. Esta proteína, a su vez, juega un papel crucial en la regulación de los receptores LDL, los cuales son responsables de eliminar el colesterol LDL del torrente sanguíneo [3].

Al disminuir la producción de PCSK9, inclisirán provoca un aumento en la cantidad de receptores LDL en la superficie de las células hepáticas [39]. Como resultado, estas células se vuelven más eficientes para capturar y eliminar el colesterol LDL de la sangre, reduciendo así significativamente sus niveles. En resumen, inclisirán ofrece un enfoque novedoso y eficaz para combatir el colesterol LDL, atacando su origen en el hígado y mejorando la capacidad del organismo para eliminarlo [37,40].

### Dosis y administración

Inclisirán ofrece una alternativa de dosificación más conveniente en comparación con otros anticuerpos monoclonales inhibidores de PCSK9. Mientras que estos últimos requieren inyecciones frecuentes cada 2-4 semanas, inclisirán se administra mediante una sola inyección subcutánea de 300 mg [26]. Este esquema de dosificación simplificado incluye una dosis inicial, seguida de una inyección a los 3 meses y luego cada 6 meses, lo que proporciona una mayor comodidad y favorece la adherencia de los pacientes.



**Figura 1. Mecanismo de acción de Inclisirán que actúa sobre la PCSK9 (adaptada de Nishikido et al., [41])**

La eficacia de inclisirán está respaldada por el ensayo clínico ORION-1, que demostró una reducción sostenida del colesterol LDL-C de casi el 50% [8].

### Farmacocinética

La exposición sistémica a inclisirán, medida por el área bajo la curva (AUC), es generalmente mayor en pacientes con insuficiencia hepática en comparación con aquellos con función hepática normal. Esta diferencia es más pronunciada en pacientes con insuficiencia hepática moderada, donde los valores de AUC son los más altos. A pesar de esta mayor exposición, la vida media de eliminación de Inclisirán se mantiene relativamente constante en todos los grupos de función hepática, variando entre 7 y 9 horas [25]. El tiempo para alcanzar la concentración máxima en sangre (Tmax) también se mantiene dentro de un rango similar, entre 4 y 6 horas [22]. En cuanto a la eliminación de inclisirán, la cantidad excretada en la orina durante las 48 horas posteriores a la administración del fármaco es comparable entre los diferentes grupos, aunque en pacientes con insuficiencia hepática moderada se observa una mayor excreción urinaria. Es importante señalar que el aclaramiento renal no presenta diferencias significativas entre los distintos grupos de función hepática [26].

### Farmacodinamia

Según los estudios observados, la respuesta a inclisirán en la reducción de LDL-C, PCSK9 y colesterol total sigue un patrón similar en todos los pacientes, independientemente de su función hepática. Inicialmente, se observa una disminución pronunciada, seguida de una reducción más gradual y variable con el tiempo. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática moderada, la respuesta en la reducción de los niveles de PCSK9 es menor desde el inicio hasta el día 60, en comparación con aquellos con función hepática normal o insuficiencia hepática leve. Esta diferencia se atribuye principalmente a los niveles basales más bajos de PCSK9 en los pacientes con insuficiencia hepática moderada, especialmente en aquellos con una puntuación de Child-Pugh (CP) más alta [22,41].

### Eficacia de inclisirán

En los ensayos clínicos realizados para evaluar la eficacia y seguridad de inclisirán en el tratamiento de los niveles de colesterol se encontraron hallazgos significativos. El ensayo ORION1, pionero de la serie ORION, se centró en establecer la seguridad y eficacia del medicamento. Este ensayo evidenció una reducción significativa de los niveles de colesterol LDL en los participantes [5].

Se establecieron dos grupos principales, uno que recibió una única dosis de inclisirán o placebo y otro grupo que recibió, además de la primera dosis en el día 1, una segunda dosis de inclisirán o placebo el día 90. De los pacientes que recibieron inclisirán, el grupo que recibió solamente una dosis presentó una disminución porcentual de los niveles de PCSK9 que osciló entre el 47,9% y el 59,3%. En comparación, el grupo que recibió dos dosis de inclisirán experimentó una reducción aún mayor que osciló entre el 75,7% y el 81,5% en los niveles de PCSK9. Estos resultados remarcan la potente capacidad de inclisirán para reducir significativamente los niveles de colesterol LDL, incluso en un régimen de dosificación poco frecuente. La eficacia superior observada en el grupo que recibió dos dosis sugiere que una dosis inicial más alta podría conducir a una reducción aún más sustancial del colesterol LDL a largo plazo [42].

El ensayo ORION-1 no solo demostró la eficacia de inclisirán para reducir los niveles de colesterol LDL, sino que también reveló una ventaja crucial, que fue su estabilidad a largo plazo. A diferencia de las terapias de acción más corta, inclisirán mantuvo una reducción sostenida del colesterol LDL a pesar de su régimen de dosificación poco frecuente [13]. Una única dosis de inclisirán de 300 mg proporcionó una reducción promedio del LDL-C del 36,6% durante 1 año. Es importante destacar que esta reducción significativa se pudo mantener con solo dos dosis: una inicial de 300 mg y una segunda al día 90. Seis meses después de la segunda dosis, los niveles de LDL-C se mantuvieron un 50% por debajo de los valores iniciales [24].

Los ensayos clínicos ORION-10 y ORION-11 expandieron el alcance de la investigación sobre inclisirán, evaluando su eficacia en una población más extensa de pacientes con mayor riesgo cardiovascular [43]. En estos estudios, participaron individuos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida o con alto riesgo de desarrollarla. El régimen de dosificación de inclisirán en ORION-10 y ORION-11 consistió en inyecciones de 1,5 ml administradas en los días 1, 90, 270 y 450. Los resultados demostraron una reducción sustancial tanto en los niveles de PCSK9 como en los niveles de colesterol LDL [17].

Al final del estudio (día 510), los niveles de PCSK9 en el grupo de tratamiento de ORION-10 experimentaron una disminución del 69,8%, mientras que en ORION-11 la reducción fue del 63,5%. [44]. En cuanto al colesterol LDL, se observaron disminuciones del 51,3% y 45,8% en ORION-10 y ORION-11, respectivamente. Estos hallazgos respaldan la eficacia de Inclisirán en una población más amplia de pacientes con riesgo cardiovascular elevado, lo que sugiere su potencial

para un impacto significativo en la prevención de eventos cardiovasculares. La reducción sostenida de PCSK9 y colesterol LDL observada con inclisirán ofrece una alternativa prometedora a las opciones de tratamiento actuales para estos pacientes [2].

### **Seguridad de inclisirán**

El inclisirán, administrado por inyección subcutánea, demostró un perfil de seguridad favorable en ensayos clínicos como tratamiento para reducir el colesterol, siendo comparable al del placebo. En los estudios de Fase III como ORION-10 y ORION-11, las reacciones adversas más comunes fueron leves y transitorias en el lugar de la inyección, afectando a alrededor del 5% de los pacientes. Estas reacciones incluyeron eritema, prurito, dolor y hematomas en la zona de inyección. No se observaron efectos tóxicos significativos en las funciones hepática, renal, muscular o plaquetaria [45].

Sin embargo, informes recientes sugieren que el inclisirán podría estar asociado con efectos adversos adicionales como diarrea y dolor de cabeza, lo que ha generado interrogantes sobre su seguridad a largo plazo. Es importante destacar que estos eventos son poco comunes y se requieren más investigaciones para determinar su relación causal con el medicamento. En general, el inclisirán ha demostrado ser una opción terapéutica segura y efectiva en la reducción de colesterol. No obstante, el monitoreo continuo de los pacientes y la realización de estudios a largo plazo para evaluar completamente su perfil de seguridad [46].

### **Conclusiones**

La aterosclerosis es una condición que obstruye las arterias y aumenta el riesgo de enfermedades cardíacas, representando una amenaza significativa para la salud pública. Su principal factor de riesgo es el nivel elevado del colesterol LDL, que, si no se controla adecuadamente, puede llevar a complicaciones graves. Aunque las estatinas han sido el tratamiento convencional para la hipercolesterolemia durante décadas, se ha observado que en algunos pacientes no son suficientes para alcanzar los niveles óptimos de LDL-C. Esta situación ha impulsado la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas que ofrezcan mayor eficacia y seguridad para combatir el colesterol alto y proteger la salud cardiovascular.

En este contexto, el inclisirán surge como una terapia innovadora que ofrece un enfoque revolucionario para el tratamiento de la hipercolesterolemia. Basada en el mecanismo de ARN interferente de acción prolongada, inclisirán regula el metabolismo del colesterol LDL. Esta acción precisa y dirigida permite

una reducción sostenida y significativa del colesterol LDL-C en la sangre, incluso en pacientes de alto riesgo que no responden adecuadamente a las estatinas. Los estudios clínicos han demostrado que inclisiran logra una reducción del LDL-C de hasta el 50%, superando con creces la eficacia de las terapias tradicionales y siendo efectiva para el tratamiento de la hipercolesterolemia y la prevención de enfermedades cardiovasculares.

## Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores públicos, comercial o sin fines de lucro.

## Contribución de los autores

Los autores certifican haber contribuido de igual manera con la concepción, diseño, material científico e intelectual y redacción del manuscrito.

## Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran y afirman no tener ningún conflicto de interés.

## Uso de IA

Los autores declaran que no se utilizaron herramientas de inteligencia artificial en ninguna fase de la elaboración del manuscrito.

## Referencias

- Hernández Puentes YZ. Aterosclerosis y sistema aterométrico. *Rev Cuba Med Mil.* 2016;45(2):183–94.
- Tibolla G, Norata GD, Artali R, Meneghetti F, Catapano A. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): from structure–function relation to therapeutic inhibition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21(11):835–43.
- Zhang Y, Chen H, Hong L, Wang H, Li B, Zhang M, et al. Inclisiran: a new generation of lipid-lowering siRNA therapeutic. *Front Pharmacol.* 2023;14:1260921.
- Katsiki N, Vrablik M, Banach M, Gouni-Berthold I. Inclisiran, low-density lipoprotein cholesterol and lipoprotein (a). *Pharmaceuticals.* 2023;16(4):577.
- Soffer D, Stoekenbroek R, Plakogiannis R. Small interfering ribonucleic acid for cholesterol lowering–Inclisiran: Inclisiran for cholesterol lowering. *J Clin Lipidol.* 2022;16(5):574–82.
- Ray KK, Kallend D, Leiter LA, Raal FJ, Koenig W, Jaros MJ, et al. Effect of inclisiran on lipids in primary prevention: the ORION-11 trial. *Eur Heart J.* 2022;43(48):5047–57.
- Bandyopadhyay D, Hajra A, Ashish K, Qureshi A, Ball S. New hope for hyperlipidemia management: Inclisiran. *J Cardiol.* 2018;71(5):523–4.
- 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;421–31.
- Di Fusco SA, Scicchitano P, Spinelli A, Conte E, Aquilani S, Aiello A, et al. Position paper ANMCO: Inclisiran: un approccio terapeutico innovativo per la gestione dell'ipercolesterolemia. *G Ital Cardiol.* 2023;24(7):581–8.
- Dec A, Niemiec A, Wojciechowska E, Maligówka M, Bułdak Ł, Bołdys A, et al. Inclisiran—A Revolutionary Addition to a Cholesterol-Lowering Therapy. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6858.
- Pintó X, Gómez MCG. Nuevos tratamientos para la hipercolesterolemia. *Med Clínica.* 2016;146(4):172–7.
- Pirillo A, Catapano AL. Inclisiran: how widely and when should we use it? *Curr Atheroscler Rep.* 2022;24(10):803–11.
- Katsiki N, Athyros VG, Mikhailidis DP, Mantzoros C. Proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors: Shaping the future after the further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk (FOURIER) trial. *Metab-Clin Exp.* 2017;74:43–6.
- European Medicines Agency. Leqvio (inclisiran): EPAR – Product information [Internet]. Amsterdam: EMA; 2021 [citado 15 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/leqvio>
- Do M, Shin B, Lioudis E, Munn E. Novel Drugs Approved in 2021-2022. *Transform Med T-Med.* 2022;1(3):72–7.
- Arnold N, Koenig W. PCSK9 inhibitor wars: how does inclisiran fit in with current monoclonal antibody inhibitor therapy? Considerations for patient selection. *Curr Cardiol Rep.* 2022;24(11):1657–67.
- Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507–19.
- Ray KK, Troquay RP, Visseren FL, Leiter LA, Wright RS, Vikarunnessa S, 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.
- Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1520–30.
- Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2017;376(15):1430–40.
- Leiter LA, Teoh H, Kallend D, Wright RS, Landmesser U, Wijngaard PL, et al. Inclisiran lowers LDL-C and PCSK9 irrespective of diabetes status: the ORION-1 randomized clinical trial. *Diabetes Care.* 2019;42(1):173–6.
- Kallend D, Stoekenbroek R, He Y, Smith PF, Wijngaard P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inclisiran, a small interfering RNA therapy, in patients with hepatic impairment. *J Clin Lipidol.* 2022;16(2):208–19.
- Raal F, Durst R, Bi R, Talloczy Z, Maheux P, Lesogor A, et al. Efficacy, safety, and tolerability of inclisiran in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: results from the ORION-5 randomized clinical trial. *Circulation.* 2024;149(5):354–62.
- Ray KK, Stoekenbroek RM, Kallend D, Nishikido T, Leiter LA, Landmesser U, et al. Effect of 1 or 2 doses of inclisiran on low-density lipoprotein cholesterol levels: one-year

- follow-up of the ORION-1 randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2019;4(11):1067–75.
25. Luo Z, Huang Z, Sun F, Guo F, Wang Y, Kao S, et al. The clinical effects of inclisiran, a first-in-class LDL-C lowering siRNA therapy, on the LDL-C levels in Chinese patients with hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2023;17(3):392–400.
  26. Wright RS, Collins MG, Stoekenbroek RM, Robson R, Wijngaard PL, Landmesser U, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, efficacy, and safety of inclisiran: an analysis of the ORION-7 and ORION-1 studies. In Elsevier; 2020. p. 77–89.
  27. Landmesser U, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, Ray KK, Wright RS, et al. Inclisiran in patients with prior myocardial infarction: A post hoc pooled analysis of the ORION-10 and ORION-11 Phase 3 randomised trials. *Atherosclerosis.* 2023;386:117354.
  28. Raal F, Abelson M, Blignaut S, Burgess L, Coetzer S, Ebrahim I, et al. Safety and efficacy of inclisiran in South African patients at high cardiovascular risk: A subanalysis of the ORION phase III clinical trials. *S Afr Med J.* 2022;112(6):426–32.
  29. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, Bettencourt BR, Strahs A, Clausen V, et al. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med.* 2017;376(1):41–51.
  30. Landmesser U, Haghikia A, Leiter LA, Wright RS, Kallend D, Wijngaard P, et al. Effect of inclisiran, the small-interfering RNA against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, on platelets, immune cells, and immunological biomarkers: a pre-specified analysis from ORION-1. *Cardiovasc Res.* 2021;117(1):284–91.
  31. Kallend D, Mason J, Smith PF, Koren MJ, Stoekenbroek R, He Y, et al. An evaluation of a suprathreshold dose of inclisiran on cardiac repolarization in healthy volunteers: A phase I, randomized study. *Clin Transl Sci.* 2022;15(11):2663–72.
  32. Fitzgerald K, Frank-Kamenetsky M, Shulga-Morskaya S, Liebow A, Bettencourt BR, Sutherland JE, et al. Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *The Lancet.* 2014;383(9911):60–8.
  33. Ray KK, Stoekenbroek RM, Kallend D, Leiter LA, Landmesser U, Wright RS, et al. Effect of an siRNA therapeutic targeting PCSK9 on atherogenic lipoproteins: prespecified secondary end points in ORION 1. *Circulation.* 2018;138(13):1304–16.
  34. Ruiz ÁJ, Campo R, Román-González A, Santos RD. El futuro es ahora: terapias prometedoras. *RIESGO RESIDUAL.* 2023;45.
  35. Banach M, Kaźmierczak J, Mitkowski P, Wita K, Broncel M, Gąsior M, et al. Which patients at risk of cardiovascular disease might benefit the most from inclisiran? Polish experts' opinion. The compromise between EBM and possibilities in healthcare. *Arch Med Sci AMS.* 2022;18(3):569.
  36. Khvorova A. Oligonucleotide therapeutics—a new class of cholesterol-lowering drugs. *N Engl J Med.* 2017;376(1):4–7.
  37. Di Fusco SA, Maggioni AP, Bernelli C, Perone F, De Marzo V, Conte E, et al. Inclisiran: a new pharmacological approach for hypercholesterolemia. *Rev Cardiovasc Med.* 2022;23(11):375.
  38. Scicchitano P, Milo M, Mallamaci R, De Palo M, Caldarola P, Massari F, et al. Inclisiran in lipid management: a literature overview and future perspectives. *Biomed Pharmacother.* 2021;143:112227.
  39. Warden BA, Duell PB. Inclisiran: a novel agent for lowering apolipoprotein B-containing lipoproteins. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2021;78(2):e157–74.
  40. Harada PHN. Inclisiran: nuevo fármaco para el colesterol aprobado por la FDA [Internet]. São Paulo: Afya; 2022 [citado 15 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.7759/cureus.17234>
  41. Nishikido T. Clinical potential of inclisiran for patients with a high risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22(1):20.
  42. Nishikido T, Ray KK. Inclisiran for the treatment of hypercholesterolemia. *Cureus.* 2021;13(7):e17234. Disponible en: <https://doi.org/10.7759/cureus.17234>
  43. Dyrbuś K, Gąsior M, Penson P, Ray KK, Banach M. Inclisiran—new hope in the management of lipid disorders? *J Clin Lipidol.* 2020;14(1):16–27.
  44. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, Jaros M, Koenig W, et al. Pooled patient-level analysis of inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(9):1182–93.
  45. Lamb YN. Inclisiran: first approval. *Drugs.* 2021;81:389–95.
  46. Shi J, Zhang W, Niu Y, Lin N, Li X, Zhang H, et al. Association of circulating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 levels and the risk of incident type 2 diabetes in subjects with prediabetes: a population-based cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19:1–13.