

## Olezarsen para la hipertrigliceridemia en pacientes con alto riesgo cardiovascular

### *Olezarsen for hypertriglyceridemia in patients at high cardiovascular risk*

Dr. Gustavo Giunta

Médico cardiólogo; Doctor en Medicina, Universidad de Buenos Aires. Profesor Adjunto, Universidad Favaloro. Coordinador de Cardiología, Fundación Favaloro, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

La apolipoproteína CIII (apoCIII) participa en el metabolismo de los triglicéridos inhibiendo la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) y reduciendo la depuración hepática de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. En concordancia, las variantes descritas de pérdida de función de apoC3 se asocian con niveles bajos de triglicéridos y reducción del riesgo cardiovascular. Por estas razones, en los últimos años, la apoCIII se ha convertido en un objetivo de tratamiento importante, con el surgimiento de moléculas orientadas a reducir su concentración. El olesarsen es un oligonucleótido antisentido dirigido al ARNm de la apoCIII que actualmente se encuentra en fase clínica de investigación.

Bergmark y col.<sup>1</sup> publicaron en abril de este año los resultados del estudio Bridge-TIMI 73a, ensayo clínico diseñado para evaluar la eficacia y seguridad del olesarsen. Se trata de un estudio en fase IIb, aleatorizado y controlado con placebo, que incluyó 154 pacientes adultos portadores de hipertrigliceridemia moderada (150 a 499 mg/dl), asociada con un incremento del riesgo cardiovascular o hipertrigliceridemia grave ( $\geq 500$  mg/dl). Los pacientes fueron tratados, en una relación 3:1, con olesarsen en dosis de 50 mg u 80 mg (1:1) mensuales o placebo. El criterio de valoración primario del estudio fue la diferencia de concentración de triglicéridos entre la condición basal y a los 6 meses de tratamiento. A su vez, se midieron otros parámetros lipídicos (apoC3, perfil lipídico convencional) y de seguridad. La mediana

de edad de los pacientes incluidos fue 62 años (rango intercuartílico [RIC] 55-70), de los cuales el 42% fueron mujeres, y el 92% de raza blanca (38% de los cuales se identificaron como latinos o hispanos). Dos tercios de los pacientes tenían diabetes, el 97% recibían al menos un tratamiento hipolipemiante y el 31% recibían dos o más. A los 6 meses, los niveles de triglicéridos habían sido significativamente reducidos por ambas dosis de olesarsen, en comparación con el placebo. Los pacientes del grupo placebo tuvieron una disminución media del 7.8% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.2 a 15.3) desde el inicio en el nivel de triglicéridos, mientras que los del grupo de olesarsen 50 mg tuvieron una reducción media del 57.1% (IC 95%: 50.9 a 63.2) y aquellos en el grupo de 80 mg tuvieron una disminución media del 60.9% (IC 95%: 54.7 a 67.1). Estos resultados llevaron a una diferencia absoluta en los grupos de olesarsen, en comparación con el grupo placebo, de 49.3 puntos porcentuales (IC 95%: 39.5 a 59.0) en el grupo de 50 mg y de 53.1 puntos porcentuales (IC 95%: 43.4 a 62.9) en el grupo de 80 mg ( $p < 0.001$  para ambas comparaciones). Como ejemplo de impacto, el objetivo de llegar a concentraciones de triglicéridos menores de 150 mg/dl entre los participantes que tenían hipertrigliceridemia moderada, se consiguió en el 86% de los pacientes tratados con 50 mg de olesarsen y en el 93% de aquellos que recibieron la dosis de 80 mg.

Con respecto a la seguridad, no se observaron diferencias significativas en la caída del filtrado

glomerular o en la plaquetopenia. La elevación de transaminasas hepáticas fue más común con el olezarsen que con el placebo ( $p < 0.001$ ), diferencia que fue impulsada por elevaciones que oscilaron entre 1 y menos de 3 veces el límite superior del rango normal. En ningún paciente del grupo placebo se produjeron elevaciones de al menos 3 veces el límite superior del rango normal, al igual que en 4 pacientes (7%) en el grupo de 50 mg de olezarsen ( $p = 0.15$  en comparación con el placebo) y en uno (2%) en el grupo de 80 mg de olezarsen ( $p = 1.00$  en comparación con el placebo).

En conclusión, este estudio suma información sobre el perfil de seguridad y eficacia a un año de un fármaco que se posiciona como muy prometedor en el tratamiento de los pacientes con hipertrigliceridemia refractaria.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Bergmark BA, Marston NA, Prohaska TA, Alexander VJ, Zimmerman A, Moura FA. Olezarsen for hypertriglyceridemia in patients at high cardiovascular risk. *N Engl J Med* 390(19):1770-1780, 2024.