

Terapias emergentes. ¿Nuevas soluciones para viejos problemas?

Álvaro Hermida Ameijeiras

Unidad Funcional Multidisciplinar en Enfermedades Raras. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Grupo de Trabajo de Enfermedades Minoritarias SEMI (GTEM-SEMI)

A pesar de los ímprobos esfuerzos encaminados a su prevención, la enfermedad cardiovascular continúa siendo hoy la principal causa de morbimortalidad a nivel mundial, con casi 18 millones de vidas perdidas anualmente¹. Por este motivo, urge encontrar nuevas estrategias que limiten su progresión y la de sus principales factores de riesgo (hipertensión arterial, obesidad, diabetes, dislipemias, ...). Precisamente, Cristina Trigo et al. nos ofrecen en el presente número, su experiencia clínica con Volanesorsén², una nueva estrategia en el manejo de la hipertrigliceridemia severa en un paciente con síndrome de quilomicronemia familiar. Volanesorsén es un oligonucleótido antisentido que unido al ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la apolipoproteína C3, evita que se reduzca el aclaramiento de triglicéridos.

Desde la revolución terapéutica en la década de los años 90, que supuso el advenimiento de una estrategia basada en la inhibición enzimática de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) y bloqueando la síntesis hepática del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), apenas asistimos a algunas otras innovaciones con mayor éxito (como los inhibidores selectivos de la absorción intestinal de colesterol) y otras que no lograron encontrar la eficacia esperada en la reducción del riesgo cardiovascular (ej. torcetrapib). Pero sin duda, es en el momento actual donde nos encontramos ante un escenario fascinante gracias a un conocimiento en profundidad de la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares y a un mayor desarrollo de las técnicas de medicina molecular y edición génica. Tan solo en el ámbito de las dislipidemias, se abren nuevos horizontes terapéuticos a través de las cadenas RNA interferentes de pequeño tamaño (siRNA) para la inhibición de diferentes proteínas (como la PCSK-9 como inclisiran o la lipoproteína A con olpasiran, entre otras), la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales frente a proteínas diana (como la propia PCSK-9 con alirocumab o evolocumab o frente a la proteína angiopoyetina tipo 3-like, ANGPTL3, con evanicumab) o los ya mencionados oligonucleótidos antisentido con capacidad inhibitoria (como volanesorsén frente a la apolipoproteína C3 o mipomersén frente a la apolipoproteína B entre otras).

Cabe señalar, aún por su obviedad, que ninguna de estas estrategias actuales o futuras, deberían competir o anular el desarrollo de alternativas farmacológicas a las terapias ya disponibles, que resultasen capaces de mejorar su eficacia o minimizar sus riesgos, como ocurre con los que están actualmente en desarrollo a través de la activación del factor de transcripción PPAR- α (ej. Pemafibrato) o los nuevos ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (ej. Icosapento de etilo).

Pero las aplicaciones de estas nuevas estrategias de tratamiento no se ciñen al ámbito de las dislipidemias, ni tan siquiera al de las enfermedades cardiovasculares. Son múltiples las disciplinas que cuentan con algoritmos de tratamiento actualizados en los que se incluyen la utilización de la inmunoterapia, oligonucleótidos antisentido, siRNA o mismo las terapias de transferencia y edición génica. Así la oncología, la hematología, reumatología, enterología y un largo etcétera cuentan ya con estas alternativas de tratamiento. Más aún, la aplicación de estas nuevas estrategias de innovación terapéutica va mucho más allá del paradigma clásico de causalidad única y nos sitúan por vez primera frente a una verdadera medicina personalizada, rápida, flexible y eficaz. Un magnífico ejemplo de ello, es la experiencia que nos aportaban los investigadores del Hospital pediátrico de Boston, quienes en 2019 publicaron en *New England Journal of Medicine* la experiencia a un año del tratamiento con Milasen[®] (denominado así en honor a la paciente, de nombre Mila Makovec, de ocho años de edad), fármaco diseñado *ex profeso* una vez conocida la variante genética que padecía Mila, diagnosticada de enfermedad de Batten dos años antes, un trastorno neurodegenerativo hereditario que cursa con retinopatía, convulsiones y un deterioro de las capacidades mentales y motoras y sin disponibilidad de tratamiento hasta la fecha. Los investigadores diseñaron entonces (y en tiempo récord de apenas un año y medio) un oligonucleótido antisentido dirigido a bloquear el ARN mensajero "defectuoso" derivado de esa mutación concreta (y única para esa paciente), evitando así los defectos de expresión de la proteína MFSD8 responsables de la enfermedad. El tratamiento no corrigió por completo los síntomas derivados de la enfermedad, pero sí disminuyó

de forma significativa el número de crisis comiciales y mejoró la capacidad cognitiva, sin que se observasen efectos adversos graves³. Podríamos situar este hito, como el nacimiento de una verdadera medicina personalizada, cuya expresión y verdadero potencial clínico está aún por discernir.

Tradicionalmente, el médico internista ha adoptado un papel protagonista frente a los nuevos retos en medicina y las innovaciones terapéuticas. Así quedó patente durante los años de expansión de la pandemia de infección por VIH/SIDA y así ha vuelto a quedar en la actual enfermedad por coronavirus (COVID-19). El ámbito de las enfermedades infecciosas es sin duda, un claro exponente de las nuevas terapias basadas en la medicina molecular. La profilaxis pre y post exposición con vacunas de ARN mensajero (ARNm) frente a coronavirus, retrovirus, virus influenza o virus Zika entre otros, son buena muestra de ello y una prometedora estrategia para diversas zoonosis, como prometedoras resultan también las técnicas de edición genética CRISPR/Cas9 para el tratamiento de la infección por VIH-1 o las numerosas vacunas en fases avanzadas de investigación clínica con cápsidas virales modificadas genéticamente para la prevención de la malaria por exponer tan solo dos ejemplos ilustrativos, sin olvidarnos de la ventana que se abre en el tratamiento de infecciones por patógenos multirresistentes con estas mismas técnicas.

Más aún, la aplicación de las nuevas terapias emergentes no se circunscribe a las enfermedades infecciosas, sino que son ya una realidad en otras áreas clásicamente ligadas a la actividad del médico internista. Además de la ya mencionada medicina cardiovascular, hoy disponemos de oligonucleótidos antisentido en el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina (Inotersén), para la cual también disponemos de estrategias basadas en siARN (Patisiran), la misma técnica empleada como profilaxis de las crisis en la porfiria hepática aguda (Givosiran), por ejemplo.

Desde luego, el escenario que nos brindan estas nuevas estrategias de tratamiento resulta apasionante, y una oportunidad única para muchos de nuestros pacientes, pero seguro que al lec-

tor no le habrá pasado inadvertido alguno de los riesgos y barreras en la implementación de las mismas que aún debemos plantear. Para empezar, surge casi de forma refleja el interrogante de ¿quién va a pagar esto? La innovación terapéutica va inexorablemente ligada a una inversión tecnológica y a un riesgo financiero que las grandes compañías biotecnológicas y la industria farmacéutica en general deben devengar. Es el precio del desarrollo en una política de mercado. Nadie podrá negar que los grandes avances en biomedicina han ido en los últimos años de la mano de una apuesta decidida por la investigación y el desarrollo por parte de ambos sectores, público y privado. Pero también somos todos conscientes, de las limitaciones de gasto en un sector sanitario acuciado por un progresivo envejecimiento de la población y el incremento en la prevalencia de enfermedades crónicas. Algunas de las herramientas que están encima de la mesa para garantizar la sostenibilidad del sistema sanitario en este escenario, pasan por buscar una mayor eficiencia en el gasto farmacéutico, impulsando aquellas terapias que aportan un verdadero valor añadido, buscar estrategias de riesgos compartidos, las compras de fármacos centralizadas o la reducción de los costes de los procesos de desarrollo y comercialización de los medicamentos. Destacar en este sentido la reciente aprobación en los EE. UU. de la Ley de Modernización 2.0 de la Agencia americana del medicamento (FDA) en diciembre del pasado año 2022, que anula la obligatoriedad de testar en animales de experimentación los nuevos fármacos antes de ser utilizados en ensayos clínicos con humanos y permite utilizar alternativas como los modelos predictivos bioinformáticos o los estudios *in vitro*⁴.

Otro de los grandes retos a los que se enfrenta la medicina de precisión y en íntima relación con el marco fármaco económico es la accesibilidad y, por ende, la equidad. A nadie se le escapa que las prestaciones sanitarias (y los tratamientos farmacológicos son una de ellas, máxime si hablamos de medicamentos de alto impacto económico), no son las mismas en todos los países. Ni siquiera en el nuestro, con una competencia sanitaria descentralizada y diecisiete sistemas de gestión diferentes, podemos garantizar que no vayan a existir desigualdades en salud. Los profesionales de la salud y la ciudadanía en general

precisamos una política sanitaria común que garantice esta equidad en el acceso.

Finalmente, me gustaría recalcar que en lo concerniente a las inevitables controversias éticas que surgen cada vez que se plantea modificar genéticamente un organismo vivo, principalmente si se trata de una modificación en las líneas germinales, las terapias basadas en ARN (siRNA, RNAm y oligonucleótidos antisentido) por su mecanismo de acción, no presentan esas barreras éticas, morales ni tan siquiera religiosas, ya que ni inducen cambios que puedan ser transmisibles a generaciones futuras, ni persigue mejorar rasgos de un individuo. Mención aparte merecen las terapias de transferencia génica o de edición génica, que sí deben estar sujetas a una estricta legislación internacional que garantice un marco de utilización seguro para el paciente y con fines únicamente terapéuticos. En nuestro país, actualmente estas terapias avanzadas deben regirse por lo establecido en el Reglamento (CE) N° 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada y la Ley 29/2006, de 26 de julio de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios, así como el Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial.

En definitiva, las nuevas terapias emergentes constituyen ya una alternativa real en nuestro arsenal terapéutico, inmerso de forma desigual en las distintas áreas de especialización, pero en cualquier caso, con disponibilidad creciente y es por tanto, una responsabilidad nuestra conocer sus mecanismos de acción, sus indicaciones aprobadas, los regímenes de utilización y perfiles de seguridad. Avanzamos pues, hacia un cambio de paradigma, que junto con la transformación tecnológica y la digitalización constituirán la base de una auténtica medicina personalizada y de la que debemos formar parte como verdaderos agentes del cambio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jagannathan R, Patel SA, Ali MK, Narayan KMV. Global Updates on Cardiovascular Disease Mortality Trends and Attribution of Traditional Risk Factors. *Curr Diab Rep.* 2019;19(7):44.
2. Trigo C, Boente R, Martínez A, De Sas M. Volanesorsén, esperanza terapéutica para el síndrome de quilomicronemia familiar. *Galic Clin* 2023; 84-1: 22-25
3. Kim J, Hu C, Moufawad El Achkar C, Black LE, Douville J, Larson A, et al. Patient-Customized Oligonucleotide Therapy for a Rare Genetic Disease. *N Engl J Med.* 2019 ;381(17):1644-1652.
4. S.5002 - 117th Congress (2021-2022): FDA Modernization Act 2.0, S.5002, 117th Cong. (2022), available from: <https://www.congress.gov/bill/117th-congress/senate-bill/5002>.