



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LA EFICACIA DE TRATAMIENTOS CON NANOPARTÍCULAS EN LA ATEROSCLEROSIS

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2023

Autor: Ángela Liyou Blanco Agulló

Modalidad: Revisión sistemática

Tutor/es: Amelia Ramón

Tabla de contenido

1. RESUMEN	3
2. ABSTRACT	5
3. INTRODUCCIÓN.....	6
4. MATERIAL Y MÉTODOS	16
5. RESULTADOS	17
6. DISCUSIÓN	20
7. CONCLUSIÓN.....	37
8. BIBLIOGRAFÍA.....	38



Abreviaturas y/o siglas

- AHA – American Heart Association
- AIT – Accidente Isquémico Transitorio
- ALN-PCS – ARN de interferencia pequeño que inhibe la síntesis la transcripción de PCSK9 formulado en una nanopartícula lipídica
- CV – Cardiovascular
- DCE-MRI – Resonancia Magnética Mejorada con Contraste Dinámico
- DE – Disfunción Endotelial
- DM – Diabetes Mellitus
- EA – Enfermedad Aterosclerótica
- ECV – Enfermedad Cardiovascular
- ESC – Sociedad Europea de Cardiología
- FDG-PET/CT - Tomografía por emisión de positrones con F-fluorodesoxiglucosa/tomografía computarizada
- FR – Factores de Riesgo
- HDL – Lipoproteína de alta densidad
- HTA – Hipertensión Arterial
- IECA – Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina
- LDE – Nanoemulsión que imita la LDL
- LDE-Paclitaxel – Nanoemulsión que imita la LDL y en cuyo interior se encuentra el paclitaxel.
- LDL – Lipoproteínas de baja densidad
- LDLr – Receptor de LDL
- LN-PLP – Nanopartícula liposomal que encapsula fosfato de prednisolona
- MDCT – Tomografía Computarizada con Multidetector
- NIR - Irradiación de Infrarrojo Cercano
- NP – Nanopartículas
- PAV – Porcentaje de Volumen de Ateroma
- PCSK9 – Proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9
- PPTT - Terapia Fototérmica Plasmónica
- siRNA – ARN de interferencia pequeño
- TAV – Volumen Total de Ateroma
- TBR – Target-to-Background Ratio
- TNF-alfa – Factor de Necrosis Tumoral alfa

1. RESUMEN

Introducción: La aterosclerosis es una de las principales causas de morbimortalidad en todo el mundo. No solo provoca pérdidas humanas y una disminución de la calidad de vida de las personas, sino que también tiene consecuencias para la salud pública y para la economía de todos los países. Por lo tanto, es importante tomar medidas para prevenir y tratar esta enfermedad, y una forma para hacerlo es orientarlas hacia los nuevos avances tecnológicos, como son las nanopartículas.

Objetivos: Realizar una búsqueda sistemática en las principales bases de datos científicas sobre la eficacia de los tratamientos farmacológicos basados en nanopartículas en la enfermedad aterosclerótica.

Material y métodos: Revisión sistemática de los artículos recuperados en bases de datos bibliográficas MEDLINE (PubMed), The Cochrane Library, Scopus y Web of Science hasta marzo de 2023. La ecuación de búsqueda se realizó con el uso de los Descriptores “Atherosclerosis”, “Nanoparticles”, “Therapeutics”, “Treatment Outcome”, “Clinical Effectiveness”, “Treatment Efficacy”, “Clinical Efficacy”, utilizando los filtros “Human”.

Resultados: Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, de las 611 referencias, únicamente se aceptaron 4 estudios para su revisión y análisis crítico. Los trabajos incluidos fueron 3 ensayos controlados aleatorizados y 1 estudio piloto, todos redactados en inglés, cuyo objetivo era evaluar la eficacia de tratamientos con nanopartículas para la aterosclerosis.

Conclusión: El uso de nanopartículas para el tratamiento de la enfermedad aterosclerótica presenta múltiples vías al poder encapsular diferentes fármacos y/o combinarlos con otros tratamientos como la terapia plasmónica fototérmica. Este nuevo mundo de la nanoterapia está en auge y muestra hallazgos prometedores para conseguir la ateroregresión de las placas de ateroma. Sin embargo, aún queda mucho que investigar, pues serían necesarios futuros estudios con una mayor muestra de sujetos, mayor periodo de estudio, etc, que confirmen la eficacia de este tipo de tratamientos.

Palabras clave: Aterosclerosis; Nanopartículas; Eficacia del tratamiento.

2. ABSTRACT

Introduction: Atherosclerosis is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. It not only causes human losses and a decrease in the quality of life of individuals, but also has consequences for public health and the economy of all countries. Therefore, it is important to take measures to prevent and treat this disease, and one way to do so is to focus on new technological advances, such as nanoparticles.

Objectives: To carry out a systematic search in the main scientific databases to investigate the efficacy of pharmacological treatments based on nanoparticles in atherosclerotic disease.

Material and methods: Systematic review of articles retrieved from the bibliographic databases MEDLINE (PubMed), The Cochrane Library, Scopus, and Web of Science until March 2023. The search equation was formulated using the following MeSH terms: "Atherosclerosis", "Nanoparticles", "Therapeutics", "Treatment Outcome", "Clinical Effectiveness", "Treatment Efficacy", and "Clinical Efficacy", using the filter "Human".

Results: After applying the inclusion and exclusion criteria, only 4 studies were accepted for review and critical analysis out of the 611 references. The included studies were 3 randomized controlled trials and 1 pilot study. All of them are written in English and aim to evaluate the efficacy of nanoparticle treatments for atherosclerosis.

Conclusion: The use of nanoparticles for the treatment of atherosclerotic disease has multiple applications. They can encapsulate different drugs and/or be combined with other treatments such as plasmonic photothermal therapy. This new world of nanotherapy is booming and shows promising findings for achieving atheroregression of atherosclerotic plaques. However, much remains to be investigated as future studies with a larger sample size, longer study period, etc., would be necessary to confirm the efficacy of these types of treatments.

Keywords: Atherosclerosis; Nanoparticles; Treatment Efficacy.

3. INTRODUCCIÓN

La forma de arteriosclerosis más frecuente que existe es la aterosclerosis¹, enfermedad que será objeto de estudio en esta revisión. Primero cabría definir algunos conceptos básicos:

El concepto de **arteriosclerosis**^{1,2} alude a la pérdida de elasticidad y a la calcificación de la luz de las arterias. Dicho de otra forma, se produce cuando las arterias se engrosan y endurecen provocando, en la mayoría de ocasiones, que se restrinja el flujo de sangre con oxígeno y nutrientes a los órganos y tejidos. La arteriosclerosis abarca diferentes trastornos^{1, 2, 3}:

- **Aterosclerosis**: se distingue por la formación localizada de depósitos de lípidos en la capa íntima de las arterias.
- Arteriolosclerosis: se describe como el engrosamiento proliferativo y fibromuscular o endotelial de las paredes de arterias de pequeño diámetro y también de las arteriolas.
- Arteriolosclerosis de Mönckeberg: se trata de la calcificación de la capa media de las arterias musculares.

Esta revisión sistemática se centrará en la **enfermedad aterosclerótica (EA)** que, como ya se ha mencionado, es la forma más habitual de arteriosclerosis, además de ser la más grave y clínicamente relevante por sus consecuencias en forma de enfermedades coronarias o cerebrovasculares.

La EA⁴ es una condición inmunológica inflamatoria crónica y progresiva que afecta la pared íntima arterial. Está caracterizada por el estrechamiento y endurecimiento de las arterias de mediano y gran tamaño a

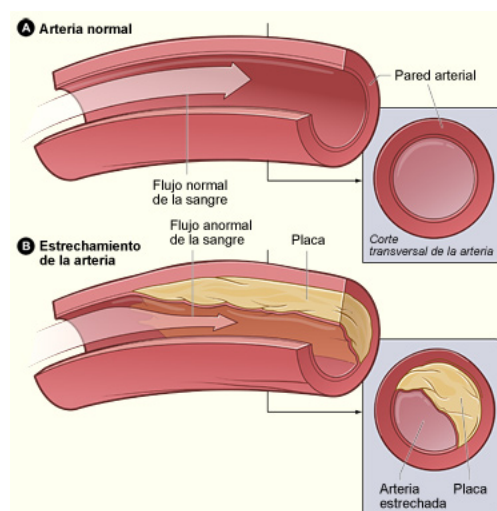
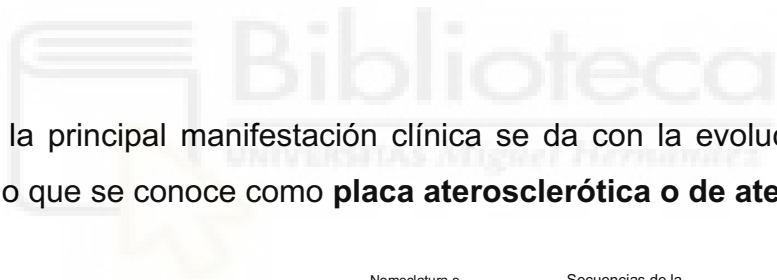


Imagen 1. Arteria normal frente a estrechamiento de la arteria a causa de una placa de ateroma.

causa de la aglomeración de lo que se denominan placas ateroscleróticas o ateromatosas. Estas placas son la acumulación de depósitos de grasa en el interior de los vasos sanguíneos, y están formadas por lípidos, células inflamatorias, células musculares lisas y tejido conectivo que, finalmente, dificultarán el flujo de sanguíneo provocando complicaciones de salud graves.

Fisiopatología ^{1, 4, 5, 6, 7}

La primera manifestación visible de la enfermedad se conoce como **estría grasa**, una acumulación de células espumosas que no son más que macrófagos cargados de lípidos, originados a partir de monocitos y células musculares lisas, en la capa íntima de la arteria. Y aunque esta lesión es un precedente, no es suficiente para determinar la severidad del proceso aterosclerótico.



En realidad, la principal manifestación clínica se da con la evolución de esta estría hacia lo que se conoce como **placa aterosclerótica o de ateroma**.

Una de las primeras expresiones de la aterosclerosis desencadenada a raíz de diversos factores de riesgo (FR) es la **disfunción endotelial** (DE), definida como un desequilibrio en la biodisponibilidad de las sustancias activas endoteliales.

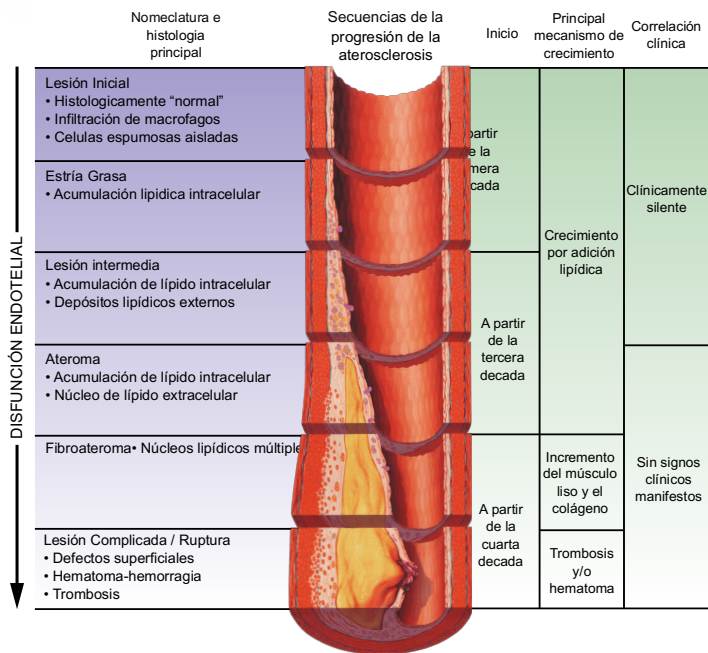


Imagen 2. Proceso de disfunción endotelial.

Esta DE predispone a la inflamación, vasoconstricción y permeabilidad vascular, lo que facilitaría el desarrollo de placas de ateroma y la formación de trombosis. Esto se debe a que la DE permite la entrada de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la capa interna de la arteria. Estas LDL son oxidadas y reconocidas por macrófagos que se transforman en células espumosas cargadas de lípidos, y se acumulan en la pared arterial junto con células musculares lisas y fibras de colágeno, formando así la placa aterosclerótica.

Así, se puede decir que el desarrollo de esta enfermedad se inicia con el reclutamiento de los monocitos circulantes hacia la íntima arterial que, asociado a la DE y su respuesta inflamatoria crónica, producen la adherencia y transmigración de los monocitos y linfocitos T.

Las lesiones ateromatosas se desarrollan preferencialmente en áreas de flujo sanguíneo no laminar o turbulento, como por ejemplo en las ramificaciones arteriales y curvaturas. Este tipo de flujo promueve aún más la disfunción endotelial al inhibir la producción de óxido nítrico, un potente vasodilatador y antiinflamatorio. Además, estimula a las células endoteliales a sintetizar moléculas de adhesión que recluten y fijen células inflamatorias.

Se dice entonces que esta inflamación está mediada por citocinas específicas cuyo desequilibrio (entre citocinas proaterogénicas y antiaterogénicas) es el factor principal que determina la formación y el fenotipo de la placa (placa estable o inestable).

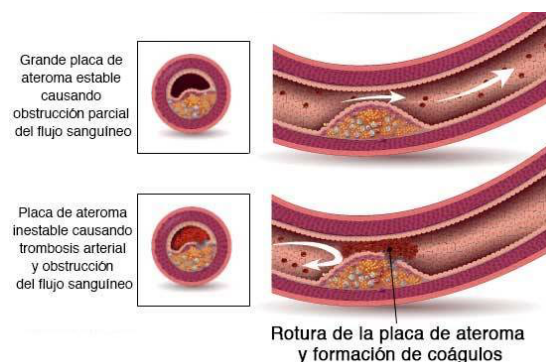


Imagen 3. Placa estable e inestable

- La **placa estable** se caracteriza por su estado estático o su crecimiento lento a lo largo de décadas hasta que, eventualmente, causa problemas como estenosis (estrechamiento) y oclusión de vasos sanguíneos. Por

ello, está asociada a un muy bajo riesgo de complicaciones tromboembólicas.

- La **placa inestable**, por el contrario, es vulnerable a la erosión, fisura o rotura espontánea. Cuando una placa se rompe, se estimula la trombosis que produce trombos pudiendo ocasionar así la oclusión de la luz arterial y sus consecuentes fenómenos cardiovasculares.

Causas y factores de riesgo^{1, 2, 8, 9}

Aunque la **causa** exacta de la aterosclerosis no se conoce con certeza, se cree que es el resultado de múltiples factores, incluyendo la genética, el estilo de vida y otras posibles comorbilidades.

Algunos de los **factores de riesgo** que contribuyen al desarrollo de la patología al dañar el revestimiento interno de las arterias, promover la inflamación y causar la acumulación de placas en el interior de los vasos sanguíneos incluyen el tabaquismo, la hipertensión arterial, así como también los niveles altos de colesterol, la obesidad, la diabetes, un estilo de vida sedentario, la edad, el sexo y los antecedentes familiares.

Además, se han identificado otros factores de riesgo como el estrés oxidativo, los niveles séricos elevados de angiotensina II y la presencia de infección e inflamación sistémica, que también inhiben la producción de óxido nítrico y estimulan la producción de moléculas de adhesión, citocinas proinflamatorias, proteínas quimiotácticas y vasoconstrictores, perpetuando la respuesta inflamatoria vascular.

Manifestaciones clínicas y signos y síntomas^{1, 5}

La aterosclerosis temprana suele ser **asintomática** y pasar desapercibida durante varias décadas para **manifestarse ya en los estadios más avanzados**.

Esto quiere decir que los síntomas de la EA no suelen aparecer hasta que el crecimiento o la rotura de la placa conducen a la disminución u obstrucción del flujo sanguíneo, provocando que no se pueda distribuir correctamente la sangre a los órganos y los tejidos. Estos síntomas se manifiestan clínicamente en función de las arterias afectadas.

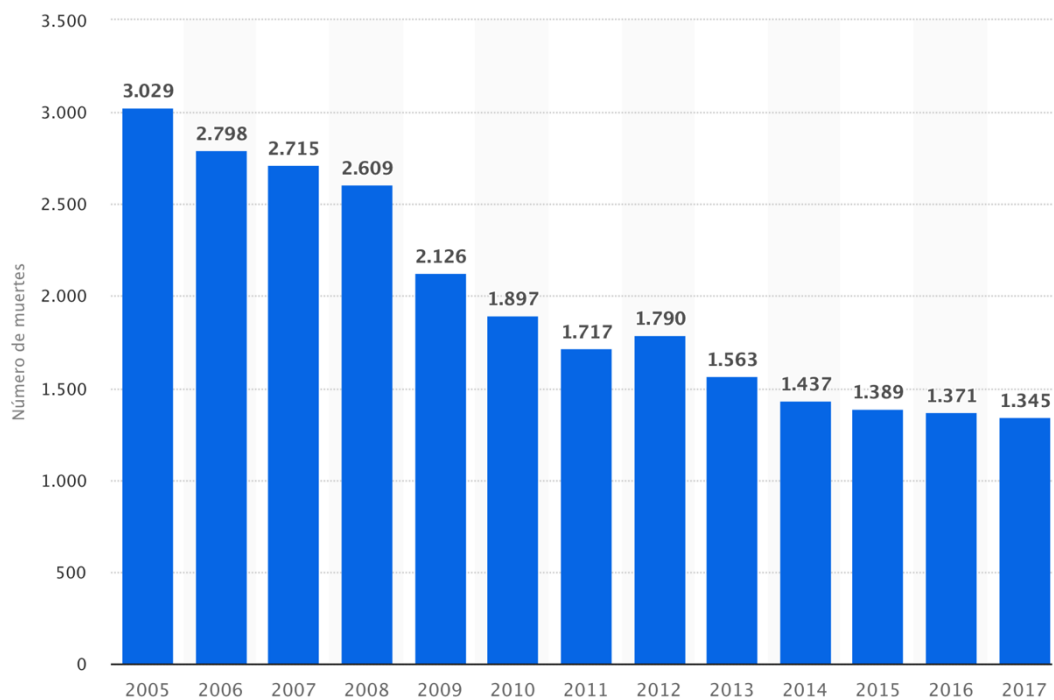
Pueden aparecer síntomas isquémicos transitorios si las placas crecen y reducen la luz arterial en más del 70% provocando una angina inestable durante el ejercicio, claudicación intermitente u otros ataques isquémicos transitorios.

En otros casos en los que las placas se rompen y ocluyen de forma aguda una arteria, pueden producirse complicaciones graves. Esto incluye el desarrollo de un infarto de miocardio, una angina inestable, un accidente cerebrovascular e incluso síntomas de la enfermedad arterial periférica. No se debe olvidar tampoco la posibilidad de que la placa aterosclerótica pueda ocasionar una muerte súbita sin angina estable o inestable previa.

Estadísticas de la enfermedad ¹⁰

La aterosclerosis es una enfermedad muy relevante por su impacto en toda la sociedad por diversos motivos, desde las posibles complicaciones cardiovasculares que derivan de esta enfermedad, como la calidad de vida, el gasto económico y de los servicios sanitarios, etc.

El gráfico 1 muestra la evolución anual del número de muertes por aterosclerosis en España de 2005 a 2018. Como se puede apreciar, el número de muertes ha ido disminuyendo desde el 2005 hasta el 2018. Sin embargo, aún hay muchas vidas que se podrían salvar si esta enfermedad se detectara a tiempo o existieran otros tratamientos para revertir la aterosclerosis.



Detalles: España; 2005 - 2018

© Statista 2023

Gráfico 1. Muertes anuales en España a causa de la aterosclerosis.

Diagnóstico ^{11, 12}

Dado que se trata de una enfermedad normalmente silente, muchos pacientes se encuentran todavía asintomáticos. Para su detección, existen distintas guías clínicas como la de AHA (American Heart Association) o la ESC (Sociedad Europea de Cardiología) que recomiendan la evaluación de enfermedades cardiovasculares en pacientes con determinadas características, en función la clasificación del riesgo. Su objetivo principal consiste en la reducción de la incidencia de episodios clínicos cardiovasculares con el fin de prevenir la discapacidad y la muerte prematura.

Las intervenciones preventivas en los individuos a corto plazo se dirigen a los de mayor riesgo. De esta forma, se establecen prioridades para la prevención CV:

1. Pacientes con enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular aterosclerótica.
2. Individuos asintomáticos con alto riesgo de desarrollar ECV ateroscleróticas por diversos factores de riesgo.
3. Antecedentes familiares
4. Otros individuos de la práctica clínica habitual.

Por otra parte, también hay pacientes sintomáticos a los que se debe evaluar para determinar la localización de la placa de ateroma y el grado de oclusión de la arteria.

Para buscar posibles factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica, primero se realizará una anamnesis y examen físico además de un perfil lipídico en ayunas, mediciones de glucosa y hemoglobina glicosilada. También se emplean técnicas de diagnóstico por imágenes no invasivas para poder evaluar la morfología y características de la placa ateromatosa, o técnicas invasivas con catéteres.

Tratamientos actuales¹³

Una vez diagnosticada la enfermedad aterosclerótica, es crucial reducir el riesgo cardiovascular mediante la modificación de los factores de riesgo, el estilo de vida y un tratamiento farmacológico o procedimiento quirúrgico determinado según el paciente. Los tratamientos tienen el objetivo de disminuir la velocidad de progresión e inducir la regresión de las placas de ateroma ya formadas.

Llevar un estilo de vida saludable es muy importante para prevenir y tratar la acumulación de placas. Se recomiendan alimentos saludables como frutas y verduras, limitando las grasas saturadas, el sodio y los azúcares añadidos además de la cantidad de alcohol y el cese del tabaquismo. También se

recomienda la actividad física, el mantenimiento de un peso saludable, el control del estrés y el sueño de buena calidad.

En cuanto al tratamiento farmacológico, se emplean medicamentos para tratar la aterosclerosis u otras afecciones relacionadas como la HTA, la dislipidemia, la diabetes o los trombos. Suelen emplearse estatinas para la reducción de los niveles de colesterol en sangre, betabloqueantes, IECAs y antagonistas de calcio para reducir la presión arterial, y antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes o trombolíticos para reducir las posibles complicaciones por trombos. También se emplean medicamentos para controlar la diabetes u otros para el dolor de pecho.

La implementación de estos cambios en el estilo de vida, junto con el tratamiento farmacológico, mejora de una forma u otra la función endotelial, disminuyendo la inflamación y, en la mayoría de ocasiones, mejorando la evolución clínica.

Sin embargo, existen ocasiones en las que el cambio en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico no son suficientes y se requiere una intervención quirúrgica para tratar la enfermedad. Este procedimiento dependerá de las arterias afectadas y busca revascularizar las arterias bloqueadas por medio del implante de stents, bypass o láser.

Tto farmacológico con nanopartículas (NP)¹⁴

Las nanopartículas tienen una dimensión menor a 100 nanómetros, y se emplean en muy diversos ámbitos, ya sea en protectores solares, en la industria de la construcción y la automotriz, en pinturas, productos de limpieza del hogar y también en tratamientos farmacológicos.

En el caso de las NP que se emplean en enfermedades cardiovasculares para la administración controlada de fármacos, encontramos diversos tipos: micelas y nanopartículas poliméricas, nanoesferas, micelas y nanopartículas lipídicas.

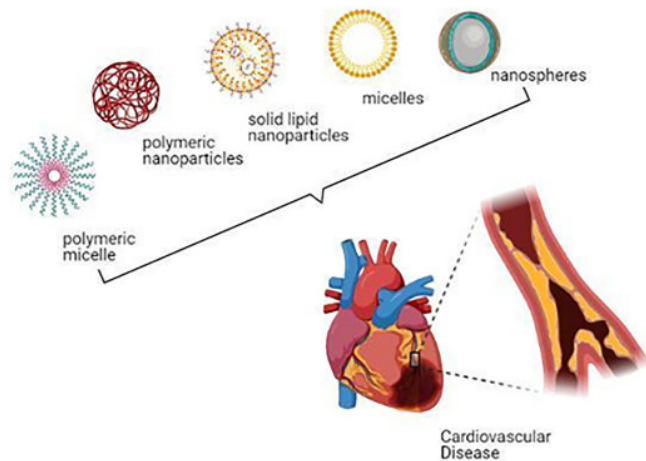


Imagen 4. Tipos de nanopartículas empleadas en enfermedades cardiovasculares.

Hoy en día, las nanopartículas se han convertido en una herramienta muy interesante para estudiar y desarrollar terapias potenciales contra enfermedades cardiovasculares gracias a su tamaño, sus propiedades y capacidades de imagen y para incorporar moléculas de fármacos en su interior.

El uso de nanopartículas y nanotransportadores en enfermedades CV se está abriendo paso y teniendo cada vez mayor importancia gracias a la sensibilidad y especificidad del objetivo. Pueden ayudar a dirigir los medicamentos directamente a las células afectadas y reducir la toxicidad del tratamiento en otras partes del cuerpo, así como también pueden mejorar la eficacia del tratamiento al aumentar la solubilidad y prolongar su tiempo de acción. Además, las NP se emplean para encapsular, lo que permite proteger su contenido de las posibles modificaciones o de la degradación.

La investigación actual sobre el tratamiento de nanopartículas en la enfermedad aterosclerótica se enfoca en la búsqueda de estrategias para entregar medicamentos directamente a las células de la placa de ateroma y reducir la inflamación que causa la enfermedad.

Las aplicaciones de las nanopartículas se han estudiado en otras enfermedades como el infarto de miocardio, ictus, hipertensión pulmonar, cardiomiopatía y distintos tipos de cáncer.

Además, las NP también tienen aplicaciones diagnósticas, pues son usadas principalmente en resonancia magnética, imágenes multimodales o detección de biomarcadores.

Justificación de la revisión^{15, 16}

Con todo lo anterior se podría llegar a la conclusión de que la EA sigue teniendo un alto impacto de morbilidad a nivel global, a pesar de todos los avances en la prevención y el tratamiento de esta enfermedad. Por ello, es necesario realizar nuevos abordajes.

El tratamiento actual se centra en reducir los factores de riesgo y cambiar el estilo de vida. Sin embargo, en algunos casos, esto no es suficiente para prevenir la progresión de la enfermedad, lo que nos lleva a querer desarrollar nuevas terapias que logren su prevención o reversión.

Las NP son estructuras extremadamente pequeñas con potencial en una gran variedad de aplicaciones médicas, incluyendo la terapia de la aterosclerosis. Gracias a su capacidad de encapsulación, puede dirigir fármacos directamente a las células afectadas, lo que puede mejorar la eficacia y reducir efectos secundarios de un tratamiento farmacológico convencional.

En definitiva, la investigación del tratamiento con nanopartículas en la enfermedad de la aterosclerosis es importante porque ofrece una nueva estrategia para el abordaje terapéutico. Esta revisión sistemática tiene el objetivo de dejar constancia de diferentes ensayos clínicos en los que se ha empleado esta terapia.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

La búsqueda de los artículos se realizó mediante el acceso directo, a través de Internet, a las siguientes bases de datos del ámbito de ciencias de la salud: MEDLINE (vía PubMed), The Cochrane Library, Scopus y Web of Science.

Se consideró adecuado el uso de los Términos “Atherosclerosis”, “Nanoparticles”, “Therapeutics”, “Therapeutic”, “Treatment Outcome”, “Clinical Effectiveness”, “Treatment Efficacy” y “Clinical Efficacy”, tanto como Descriptores como texto en los campos de registro del título y el resumen. La ecuación de búsqueda final se desarrolló para su empleo en la base de datos MEDLINE, vía PubMed, utilizando los filtros “Human”.

La ecuación de búsqueda final fue: (("Atherosclerosis"[MeSH Terms] OR "Atherosclerosis"[Title/Abstract]) AND ("Nanoparticles"[MeSH Terms] OR "Nanoparticles"[Title/Abstract]) AND ("Therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutic*"[Title/Abstract] OR "Treatment Outcome"[MeSH Terms] OR "Treatment Outcome"[Title/Abstract] OR "Clinical Effectiveness"[Title/Abstract] OR "Treatment Efficacy"[Title/Abstract] OR "Clinical Efficacy"[Title/Abstract])) AND (humans[Filter])

Esta estrategia de búsqueda se adaptó al resto de las bases de datos consultadas. La fecha de búsqueda se realizó en marzo de 2023, y se implantaron unos criterios de inclusión y exclusión.

Estos criterios de inclusión y exclusión aplicados a la estrategia de búsqueda fueron los siguientes:

- **Criterios de inclusión:**
 - Artículos que se ajustan al tema del tratamiento (nanopartículas) y la patología (aterosclerosis) en título y/o resumen.
 - Artículos recuperados en texto completo.
 - Artículos en los idiomas inglés y español.

- Artículos no duplicados.
- Ensayos en humanos.
- **Criterios de exclusión:**
 - Revisiones
 - Ensayos en animales o en células humanas.
 - Modelos computacionales.
 - Artículos no accesibles.
 - Artículos en idiomas diferentes al inglés y español.
 - Artículos duplicados

5. RESULTADOS

Una vez aplicados los criterios de búsqueda descritos, se recuperaron un total de 611 referencias: 298 (48,69%) en MEDLINE, 2 (0,33%) en The Cochrane Library, 173 (28,27%) en Scopus, 138 (22,55%) en Web of Science y 1 (0,16%) mediante una búsqueda manual.

De las referencias obtenidas, 134 (21,9%) fueron rechazadas por estar duplicadas en más de una base de datos bibliográfica. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión (diagrama de flujo 1), de los 478 (78,1%) trabajos restantes se aceptaron únicamente 4 estudios (0,65%) para llevar a cabo su revisión y análisis crítico (tabla1).

Los trabajos revisados fueron 3 ensayos clínicos controlados aleatorizados y 1 estudio piloto, todos ellos redactados en inglés. La población incluida en estos ensayos tenía edades comprendidas entre los 25 y los 86 años, y se trataba de pacientes con aterosclerosis aórtica, enfermedad arterial coronaria o voluntarios sanos con niveles de colesterol elevados ($LDL > 3$ mmol/L). En cuanto a la intervención, todos los estudios emplearon el uso innovador de NP con un método distinto con el objetivo de combatir la EA. En general, los resultados tuvieron éxito ya sea por la tolerabilidad, la entrega de NP a la placa de ateroma o el potencial para reducir su tamaño.

Diagrama de flujo 1. Identificación y selección de estudios.

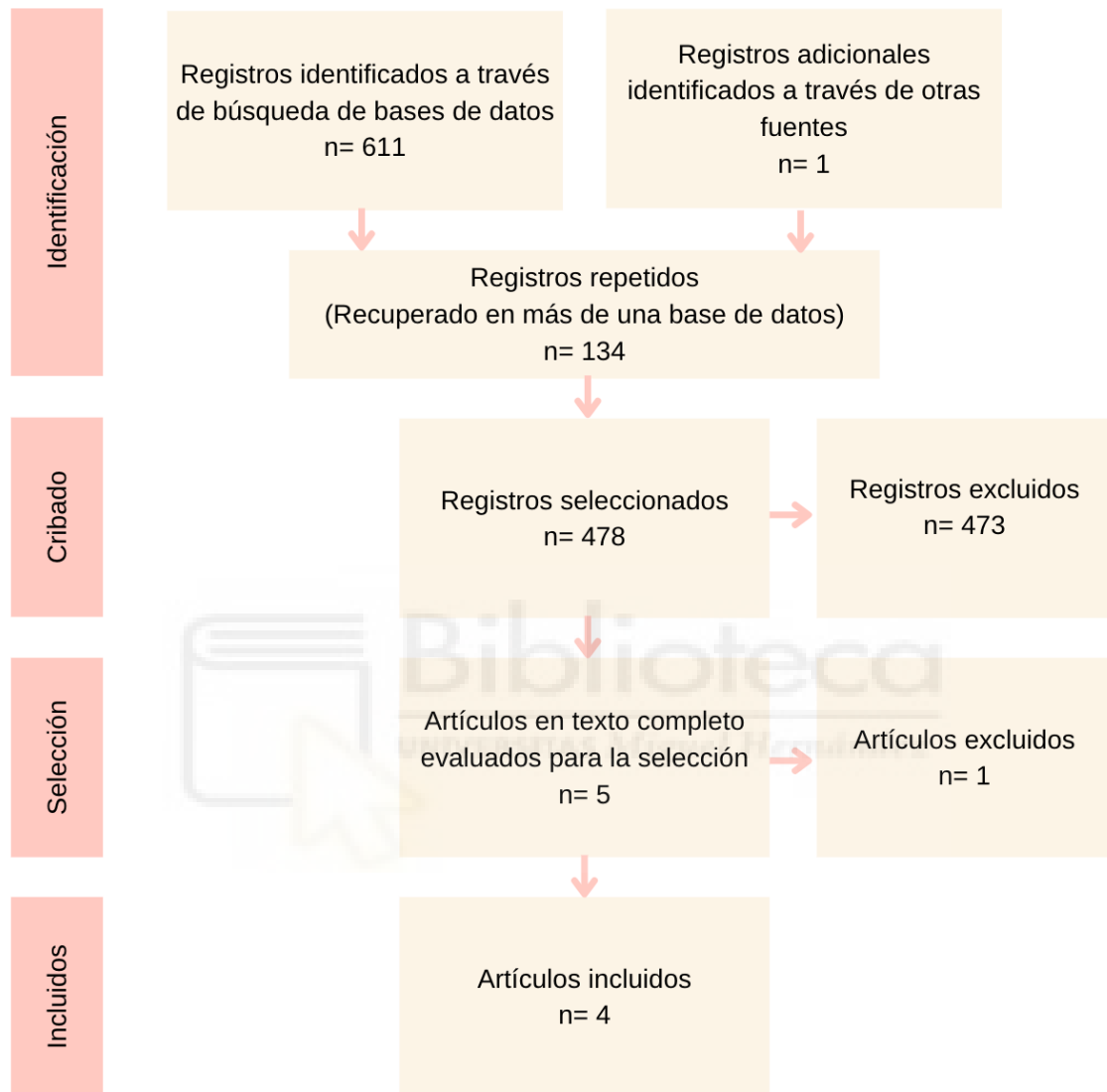


Tabla 1. Características y resultados de los artículos incluidos (n=4)

Autor	Diseño	Población	Sujetos	Intervención	Resultados
Shiozaki AA et al.	Estudio clínico piloto	Gi: n= 10 • H/M= 7/3 • Edad= 69-86 años Gc: n= 9 • H/M= 8/1 • Edad= 72-83 años	Pacientes con aterosclerosis aórtica	Gi: 175 mg/m ² de LDE-Paclitaxel cada 21 días durante 6 ciclos Gc: no tratados	Tolerabilidad de LDE-Paclitaxel, potencial para reducir el tamaño de la lesión aterosclerótica
Van der Valk FM et al.	Ensayo controlado aleatorizado (placebo)	Gi: n= 20 • H/M= 16/4 • Edad= 61 ±7 años Gc: n= 10 • H/M= 8/2 • Edad= 59 ±7 años	Pacientes con aterosclerosis aórtica	Gi: LN-PLP + cirugía vascular Gc: Solución salina (placebo) + cirugía vascular	Éxito en la entrega de NP a macrófagos de la placa aterosclerótica pero sin efecto antiinflamatorio.
Fitzgerald K et al.	Ensayo controlado aleatorizado (placebo)	Gi: n= 24 • H/M= 22/2 • Edad mediana (años)= 51 (25-60) 1. n= 3 2. n= 3 3. n= 3 4. n= 3 5. n= 6 6. n= 6 Gc: n= 8 • H/M= 8/0 • Edad mediana (años)= 41,5 (33-61)	Voluntarios sanos con colesterol-LDL >3 mmol/L	Gi: Dosis de ALN-PCS 1. D= 0,015 mg/kg 2. D= 0,045 mg/kg 3. D= 0,090 mg/kg 4. D= 0,150 mg/kg 5. D= 0,250 mg/kg 6. D= 0,400 mg/kg Gc: Solución salina (placebo)	Tolerabilidad de ALN-PCS e inhibición de la síntesis de PCSK9, mecanismo potencial para reducir las concentraciones de colesterol-LDL
Kharlamov AN et al.	Ensayo controlado aleatorizado (comparativo)	Gi: n= 120 1. Gi nano: n= 60 • H/M= 49/11 • Edad= 51,2 ± 10,3 años 2. Gi ferro: n= 60 • H/M= 44/16 • Edad= 50,9 ± 8,8 años Gc stent: n= 60 • H/M= 46/14 • Edad= 52,6 ± 6,8 años	Pacientes con enfermedad arterial coronaria y puntuación de angiografía SYNTAX ≤22.	Gi: 1. Terapia fototérmica plasmónica + NP de sílice y oro en parche arterial 2. Terapia fototérmica plasmónica +NP de sílice y oro con hierro + microburbujas dirigidas y células madres en un sistema de navegación magnética Gc: Implantación stent XIENCE V	Terapia fototérmica plasmónica + NP de sílice y oro asociada a una regresión significativa de la aterosclerosis coronaria con una reducción del volumen total de ateroma.

Gi: Grupo de intervención; Gc: Grupo control; H/M: número de hombres/número de mujeres; D: dosis; NP: nanopartículas

6. DISCUSIÓN

La aterosclerosis es una enfermedad silente que nos va acechando a lo largo de décadas hasta que, finalmente, se manifiesta de alguna forma u otra cuando el calibre de nuestras arterias se estrecha por la acumulación de placas de ateroma, provocando multitud de consecuencias cardiovasculares. Esto no solo tiene consecuencias económicas, sino que, además, afecta a la calidad de vida de las personas y a la morbimortalidad mundial.

Esta revisión sistemática aporta 4 estudios cuyo objetivo es investigar la eficacia terapéutica de diferentes líneas de tratamientos con nanopartículas para la enfermedad aterosclerótica.

El rango de edad de los sujetos estudiados fue desde los 25 hasta los 86 años, con una media de edad de unos 57,3 años. Esto demuestra que la EA es más característica de la edad avanzada y que se trata de un proceso largo en el que se van acumulando células espumosas en la pared de la íntima arterial sin problemas aparentes hasta que, finalmente, se manifiesta.

Shiozaki AA, et al¹⁷, es un estudio clínico piloto realizado en pacientes con aterosclerosis aórtica.

El objetivo era probar la tolerabilidad y la eficacia de LDE-Paclitaxel, una nanoemulsión rica en colesterol que imita la composición de la lipoproteína de baja densidad (LDL) y en cuyo interior se encuentra el paclitaxel. Según investigaciones previas, al inyectar la dosis en circulación, la nanoemulsión concentra los fármacos transportados en las lesiones ateroscleróticas y en los tejidos neoplásicos.

El grupo de intervención estuvo compuesto por 10 voluntarios (7 hombres/3 mujeres) de entre 69 y 86 años. Todos con diagnóstico de aterosclerosis aórtica grave (grosor de la placa >4mm), dilataciones aórticas y úlceras en la angiografía además de HTA. Algunos también tenían DM tipo 2, dislipemia y/o eran exfumadores. Este grupo se trató con una dosis de LDE-Paclitaxel de 175mg/m² de área de superficie corporal cada 3 semanas durante 6 ciclos (18 semanas), mediante infusión intravenosa.

Por otra parte, el grupo control no fue tratado. Fueron 9 pacientes voluntarios (8 hombres/1 mujer) de entre 72 y 84 años con diagnóstico de aterosclerosis aórtica grave, HTA y dislipemia. Además, algunos tenían DM tipo 2 y/o eran exfumadores. Este grupo estaba ya tratado con estatinas.

De los grupos se excluyeron pacientes con disfunción renal definida, con un aclaramiento de creatinina <60 ml/min o con disección aórtica.

Los parámetros de laboratorio evaluados incluyeron el conteo de los glóbulos rojos y blancos, de plaquetas, electrolitos, colesterol, triglicéridos, apolipoproteínas A1 y B, proteína C reactiva, función renal y hepática, así como también test de coagulación. Además, también se realizaron estudios de imagen (angiografías MDCT) del volumen de las placas ateroscleróticas.

Con el tratamiento de LDE-Paclitaxel, las concentraciones de colesterol total, LDL y HDL, triglicéridos y apolipoproteína A1 y B no cambiaron significativamente, algo esperado ya que el paclitaxel no interfiere con el metabolismo de los lípidos en plasma (tabla 2).

Parameters	Treatment Cycles						
	0	1	2	3	4	5	6
Cholesterol (mg/dL)							
Total	167 ± 44	169 ± 32	169 ± 30	168 ± 24	165 ± 28	173 ± 34	204 ± 48
LDL	90 ± 34	90 ± 15	86 ± 14	92 ± 18	87 ± 18	92 ± 22	109 ± 34
HDL	45 ± 14	46 ± 13	49 ± 13	48 ± 14	46 ± 11	47 ± 13	49 ± 12
Triglycerides (mg/dL)	170 ± 93	161 ± 105	124 ± 46	147 ± 56	134 ± 58	156 ± 72	204 ± 76
Apolipoproteins (mg/dL)							
A1	136 ± 19	127 ± 24	131 ± 21	131 ± 9	136 ± 25	136 ± 20	155 ± 20
B	92 ± 30	86 ± 15	86 ± 19	87 ± 20	84 ± 18	89 ± 23	99 ± 38

Tabla 2. Lípidos y apolipoproteínas séricos en ayunas (en mg/dl) en los pacientes tratados con LDE-paclitaxel, medidos aproximadamente 2 semanas después de cada ciclo de tratamiento (los resultados se muestran como la media ± DE).

Sin embargo, sí se redujo el volumen de la placa de ateroma aórtica más del 3% en 4 de los pacientes (pacientes 1, 4, 5 y 7). En los otros 2 permaneció estable (pacientes 3 y 8) y en otros 2 aumentó más del 3% (pacientes 2 y 6). Por otra parte, uno de los pacientes experimentó una muerte súbita no relacionada con la intervención, y otro no volvió a realizarse la angiografía postratamiento en el plazo establecido, por lo que se descartaron del estudio del volumen de placa (tabla 3).

Patient	Plaque Volume (cm ³)		% Variation
	Pre-treatment	Post-treatment	
1	367	288	-22
2	819	851	+4
3	627	641	+2
4	793	572	-28
5	530	477	-10
6	457	530	+16
7	398	377	-5
8	257	256	0

Tabla 3. Volúmenes de placa aórtica (cm³) en 8 pacientes con enfermedad aterosclerótica aórtica antes y después de seis ciclos de tratamiento con LDE-paclitaxel.

Por otra parte, de los pacientes no tratados (grupo control), ninguno experimentó una disminución del volumen de la placa entre la primera y última medición (al inicio del estudio y tras 6-8 meses), sino que hubo un aumento de volumen de más del 3% en 3 de los pacientes, y en 6 se mantuvo estable (tabla 4).

Patient	Plaque Volume (cm ³)		% Variation
	1 st Observation	2 nd Observation	
9	202	204	+2
10	358	363	+2
11	133	136	+2
12	272	280	+3
13	382	398	+4
14	538	552	+3
15	138	142	+3
16	190	201	+6
17	392	406	+4

Tabla 4. Volúmenes de placa (cm³) en 9 pacientes con enfermedad aterosclerótica aórtica no tratados con LDE-Paclitaxel con un intervalo de 6-8 meses.

Así, al medir el volumen de placa de ateroma aórtica, no se observan diferencias significativas ($p > 0,05$) entre los valores de antes y después de los pacientes del grupo de intervención mientras que, en los no tratados sí hubo un aumento estadísticamente significativo del volumen de placa ($p < 0,05$).

En estudios previos realizados en conejos con lesiones ateroscleróticas inducidas, se observó que la administración de LDE-Paclitaxel disminuía la invasión de macrófagos y células del músculo liso de la íntima arterial, lo que explicaba la reducción del área de la lesión de las aortas. Además, otros estudios similares en los que los conejos se trataron con otras preparaciones de agentes quimioterápicos asociadas a LDE (LDE-Etopósido y LDE-Metotrexato) dieron unos resultados parecidos. Con todo esto, se puede suponer que la reducción del tamaño de la lesión aterosclerótica observada en algunos de los pacientes del grupo de intervención no es únicamente consecuencia de las acciones del paclitaxel, sino que también son debidas a la reducción de la inflamación en el área de la lesión.

Van der Valk FM, et al ¹⁸, es un ensayo clínico controlado aleatorizado con placebo, realizado en pacientes con aterosclerosis aórtica.

El objetivo del ensayo fue comprobar la eficacia y mejorar la relación riesgo-beneficio de la administración de LN-PLP, una nanopartícula liposomal que encapsula fosfato de prednisolona.

Para evaluar la eficacia local de LN-PLP, se incluyeron 30 pacientes con antecedentes documentados de enfermedad arterial aterosclerótica como angina de pecho, infarto de miocardio, AIT (accidente isquémico transitorio) o accidente cerebrovascular. Luego, se realizó una aleatorización 2:1, de tal forma que el grupo de intervención estuvo formado por 20 pacientes (16 hombres/4 mujeres) de edades comprendidas entre los 54 y 68 años que recibieron el tratamiento de LN-PLP de 1,5 mg/kg de peso corporal y, el grupo control estuvo formado por 10 pacientes (8 hombres/2 mujeres) que recibieron la solución salina y su edad variaba de los 52 a los 66 años (tabla 5).

Cabe señalar que los dos grupos presentaban unas características clínicas similares, aunque el grupo control, tenía una presión arterial sistólica más elevada que el grupo de intervención (tabla 5).

Tras las dos infusiones del tratamiento los días 0 y 7, se evaluó la eficacia local con una resonancia magnética mejorada con contraste dinámico (DCE-MRI) y una tomografía por emisión de positrones con F-fluorodesoxiglucosa/tomografía computarizada (FDG-PET/CT).

	LN-PLP (n = 20)	Placebo (n = 10)
Inclusion parameters		
TBR _{max} AA	2.80 ± 0.42	2.81 ± 0.42
TBR _{max} LCA	1.78 ± 0.31	1.83 ± 0.24
TBR _{max} RCA	1.87 ± 0.28	1.97 ± 0.22
Baseline characteristics		
Age	61 ± 7	59 ± 7
Gender, <i>m</i> (<i>m</i> %)	16 (80%)	8 (80%)
BMI, <i>kg/m</i> ²	29.0 ± 4.5	28.4 ± 3.5
SBP, <i>mmHg</i>	130 ± 13 *	150 ± 13 *
Lipid profile		
Total cholesterol, <i>mmol/L</i>	5.86 ± 2.30	5.63 ± 1.71
LDLc, <i>mmol/L</i>	3.96 ± 2.31	3.92 ± 1.53
HDLc, <i>mmol/L</i>	1.33 ± 0.50	1.09 ± 0.45
TG, <i>mmol/L</i>	1.51 ± 1.10	1.56 ± 0.81

AA = ascending aorta; BMI = body mass index; SBP = systolic blood pressure; LCA = left carotid artery; LDLc = low density lipid cholesterol; HDLc = high density lipid cholesterol; RCA = right carotid artery; TG = triglycerides. Data are presented as mean ± SD or number (percentage), **P* < 0.05.

Tabla 5. Características clínicas del estudio de eficacia

Como muestra la tabla 6, no se observó una reducción de la permeabilidad de la pared arterial tras del tratamiento con LN-PLP. Esto también queda reflejado en la figura 1 que muestra imágenes superpuestas conseguidas por DCE-MRI tanto antes (figura 1A) como después (figura 1B) de las dos infusiones.

Además, tampoco se vio una reducción de la inflamación de la pared arterial tras el tratamiento con LN-PLP ni hubo cambios estadísticamente significativos en los parámetros cinéticos del AUC (área bajo la curva) y K^{trans} ni para la arteria carótida izquierda ni para la derecha, tal y como muestran los datos de la tabla 6 y los gráficos de la figura 1 (C-F), sobre el grupo de intervención y el de control.

		LN-PLP (n = 20)			Placebo (n = 10)		
		Pre	Post	<i>P</i> value	Pre	Post	<i>P</i> value
DCE-MRI							
LCA	AUC	0.1143 ± 0.0619	0.1294 ± 0.0686	0.45	0.1103 ± 0.0472	0.1095 ± 0.0633	0.48
	K ^{trans}	0.1062 ± 0.0659	0.1259 ± 0.0651	0.23	0.0904 ± 0.0323	0.1005 ± 0.0475	0.25
RCA	AUC	0.1061 ± 0.0712	0.1195 ± 0.0732	0.48	0.0821 ± 0.0455	0.0760 ± 0.0360	0.89
	K ^{trans}	0.0929 ± 0.0673	0.1058 ± 0.0542	0.09	0.0798 ± 0.0613	0.0646 ± 0.0255	0.55
PET/CT							
LCA	TBR _{max}	1.78 ± 0.31	1.90 ± 0.38	0.03	1.82 ± 0.16	1.82 ± 0.24	0.16
	TBR _{mean}	1.43 ± 0.23	1.54 ± 0.29	0.01	1.42 ± 0.16	1.38 ± 0.14	0.39
RCA	TBR _{max}	1.87 ± 0.28	1.96 ± 0.38	0.05	1.86 ± 0.22	1.85 ± 0.20	0.07
	TBR _{mean}	1.51 ± 0.20	1.58 ± 0.26	0.04	1.57 ± 0.15	1.56 ± 0.17	0.86

AUC = area under the curve; DCE-MRI = dynamic contrast enhanced-magnetic resonance imaging; LCA = left carotid artery; PET/CT = positron emission tomography-computer tomography; RCA = right carotid artery; TBR = target-to-background-ratio. Data are presented as mean ± SD.

Tabla 6. Imagen DCE-MRI y PET/CT al inicio y después del tratamiento

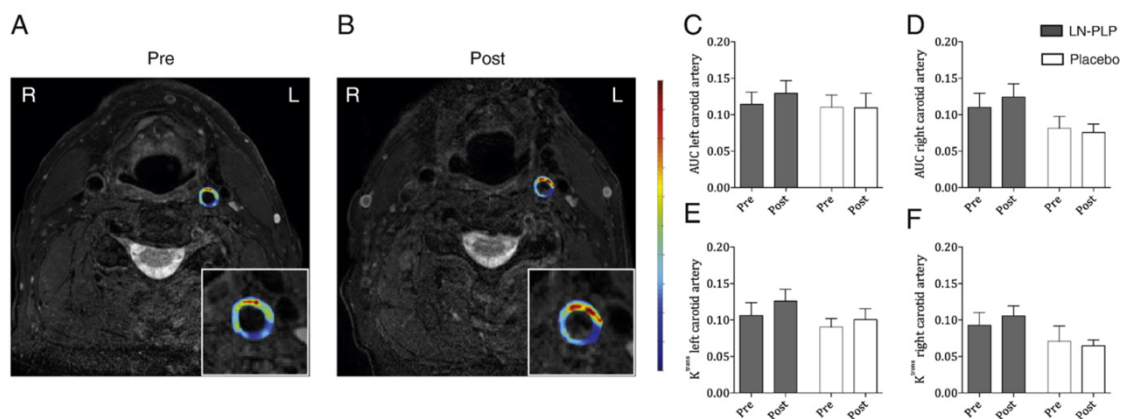


Figura 1 Arterial wall permeability after LN-PLP infusion in patients. (A-B) Representative axial T1-weighted MR images of the carotid arteries; the inset shows a magnification of the left carotid artery with a superimposed AUC map before and after LN-PLP treatment. (C-F) Bar graphs demonstrating the lack of reduction in AUC and K^{trans} for the left carotid artery (C-D) and right carotid artery (E-F).

La figura 2 muestra información sobre la inflamación de la pared arterial en los pacientes después de recibir la infusión de LN-PLP. La figura 2 (A y B) proporciona imágenes en CT y PET/CT de uno de los pacientes tratados con LN-PLP antes y después de la intervención.

El índice TBR (Target-to-Background Ratio) es la relación entre el objetivo y el fondo, y se refiere a la proporción de la señal del objetivo en comparación con el ruido de fondo en la imagen o medición. En este caso, el TBR informa sobre la actividad parietal arterial. La pared de la arteria es el tejido que se desea evaluar, mientras que, el fondo sanguíneo circulatorio es el tejido circundante que no tiene interés diagnóstico.

Se calcula así: $TBR = \frac{SUV_{m\acute{a}x\ aorta}}{SUV_{m\acute{a}x\ cava}}$, donde $SUV_{m\acute{a}x\ aorta}$ es el valor de captación máximo estandarizado para cada una de las arterias estudiadas mientras que $SUV_{m\acute{a}x\ cava}$ es el valor de captación máximo estandarizado del fondo de sangre.

Un TBR alto es más deseable que un TBR bajo ya que el primero indica una mayor concentración del objetivo en comparación con el objetivo circundante. Sin embargo, el TBR alto puede ser indicativo de una condición anormal o patología.

La figura 2 (C-F) son gráficas que muestran los cambios del TBR máximo y medio de las arterias carótidas derecha e izquierda. El tratamiento con LN-PLP resultó en un aumento marginal del 7% de TBR_{\max} en la arteria carótida izquierda mientras que, en los pacientes tratados con placebo no hubo ningún cambio (figura 2C). De forma similar, la TBR_{media} aumento un 5% tras las infusiones con LN-PLP y no se observó ningún cambio en el grupo con solución salina (figura 2E). Por otra parte, las figuras 2D y 2F se refieren a la arteria carótida derecha.

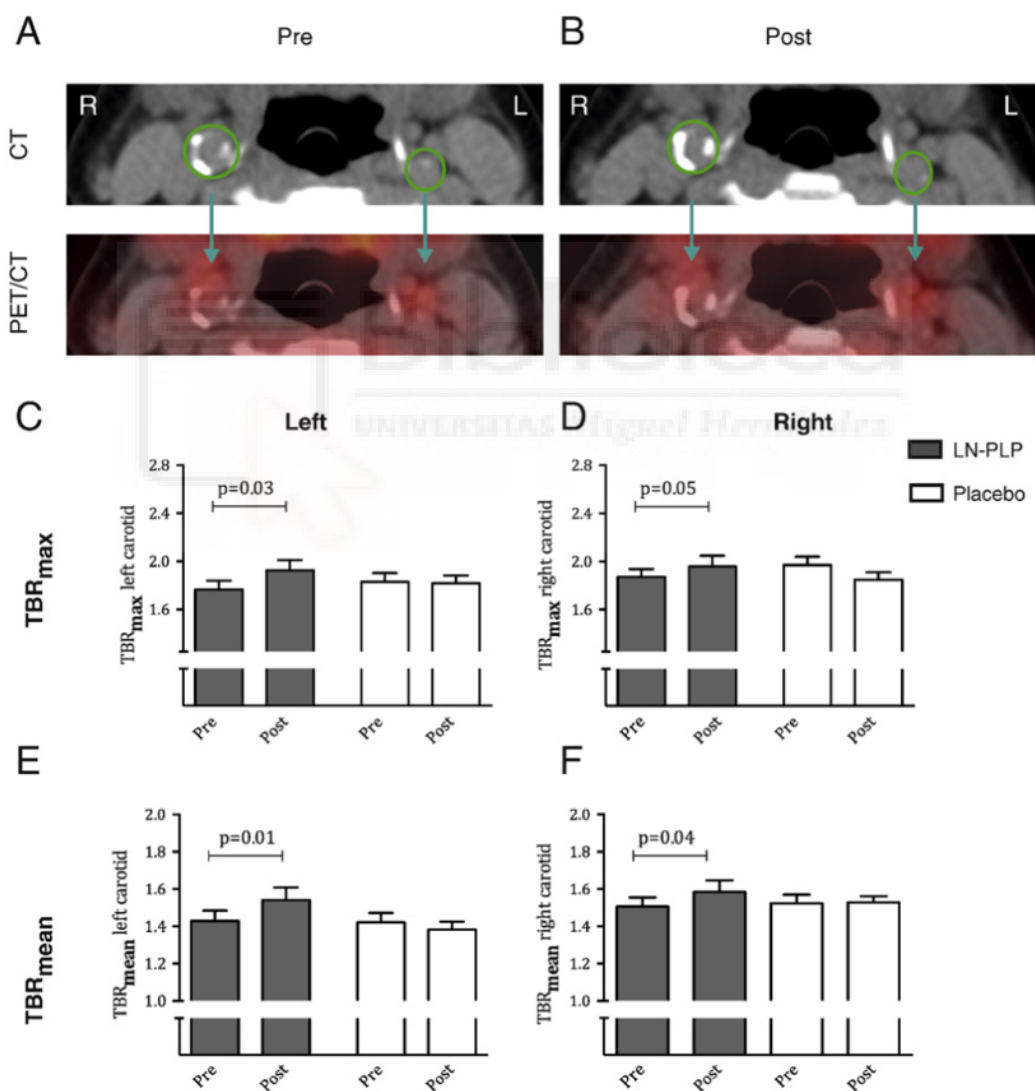


Figura 2 Arterial wall inflammation after LN-PLP infusion in patients. (A-B) Representative axial computed tomography (CT) and positron emission tomography (PET)/CT images of the carotid arteries before and after LN-PLP treatment, with region of interest (ROI) shown in green. (C-F) Bar graphs showing the change in TBR_{\max} and TBR_{mean} in the left carotid artery (C-D) and right carotid artery (E-F).

A pesar de la prolongada semivida de circulación de la nanopartícula liposomal y su acumulación en macrófagos aislados de placas ateroscleróticas, el tratamiento a corto plazo con LN-PLP no consiguió reducir la permeabilidad ni la inflamación de la pared arterial en pacientes ateroscleróticos de forma significativa, según se pudo comprobar con estudios de imagen.

Previo a este estudio en humanos, se realizó un estudio preclínico en conejos que sí mostró efectos sobre la inflamación de las lesiones ateroscleróticas. Esta discrepancia en los resultados pudo ser debida a una dosis insuficiente de prednisolona en la placa, lo que no permitió ejercer su potente efecto antiinflamatorio. Sin embargo, debe llevarse precaución porque un aumento de glucocorticoide intracelular puede causar efectos adversos. La diferencia de respuestas también pudo deberse al corto periodo de tiempo del ensayo, que se realizó en 10 días (días 0 y 7 de infusión de LN-PLP y día 10 de toma de imágenes), u otras razones aparentemente de menor peso, como un efecto adverso del vehículo liposomal.

Fitzgerald K, et al¹⁹, es un ensayo clínico en fase 1, aleatorizado, controlado con placebo y de ciego simple, en voluntarios sanos con colesterol-LDL elevado (>3mmol/L) que no estaban en tratamiento.

El objetivo del estudio fue probar la seguridad y eficacia de ALN-PCS, un pequeño ARN de interferencia (siRNA) que inhibe la síntesis la transcripción de la PCSK9 (proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9) formulado en una nanopartícula lipídica para su administración vía intravenosa.

El ensayo estuvo basado en estudios genéticos que respaldan la hipótesis de que la reducción de la PCSK9, mediante la inhibición de su síntesis en los hepatocitos, resultaba en una reducción del colesterol-LDL en plasma y, en consecuencia, una disminución del riesgo de enfermedad coronaria.

La imagen 5 muestra la vía de síntesis de la PCSK9, que tiene un papel esencial tanto en la degradación intracelular como en la extracelular del receptor de LDL (LDLr). ALN-PCS es un inhibidor de la síntesis de PCSK9, por lo que inhibe las funciones intra y extracelulares.

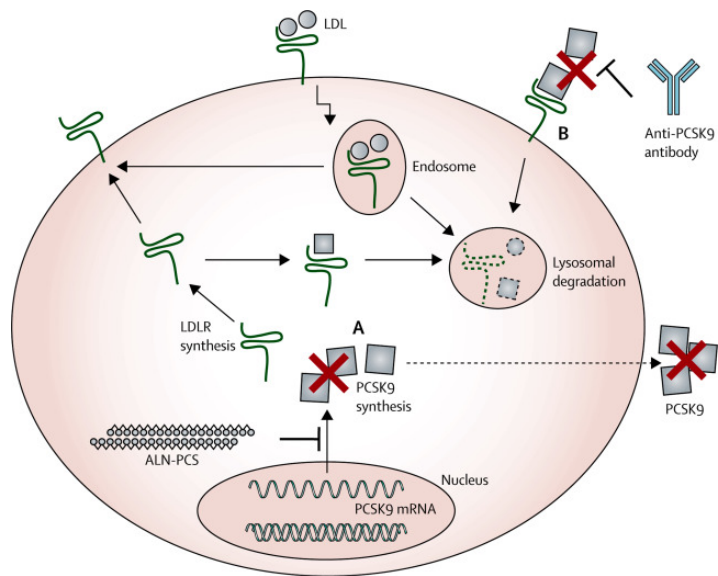


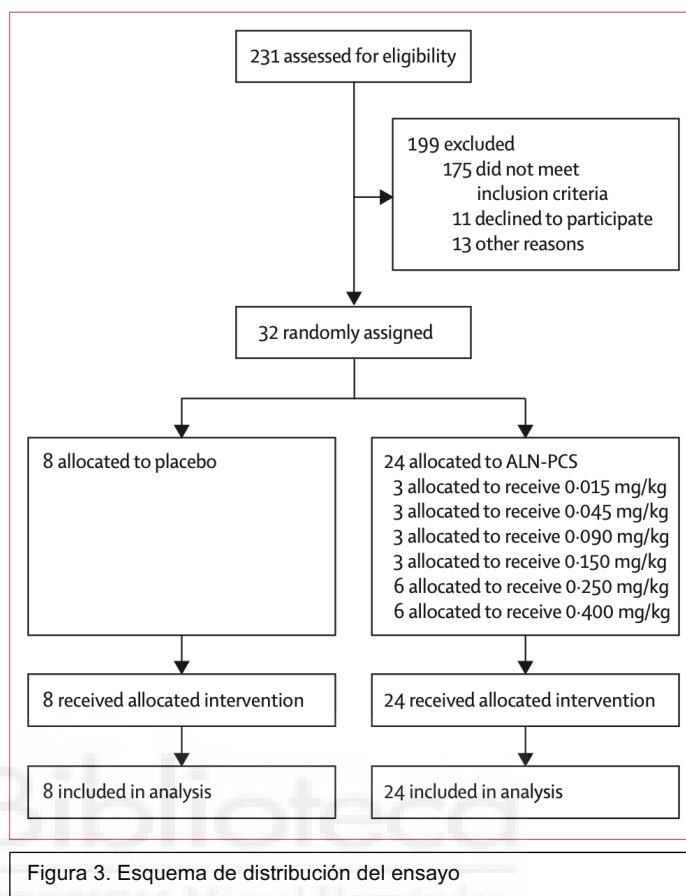
Imagen 5. Vía de la síntesis de la PCSK9

En modelos preclínicos previos se observó que el tratamiento con un siARN específico de PCSK9 y formulado en una nanopartícula lipídica, redujo sustancialmente y de forma duradera el colesterol-LDL sin afectar al colesterol HDL. Además, también dio como resultado un aumento de receptores LDL en las membranas de los hepatocitos.

Los participantes incluidos fueron voluntarios sanos de un rango de edad de 18 a 65 años con un colesterol superior a 3 mmol/L que no hubieran recibido tratamientos para reducir los lípidos durante al menos los 30 días previos a la selección, entre otros requisitos.

Antes de recibir la infusión de ALN-PCS o de solución salina, los participantes recibieron una premedicación que incluía: corticoesteroides orales, bloqueadores de los receptores de histamina (H1 y H2) y paracetamol para reducir las posibles reacciones relacionadas con la infusión.

En este estudio se evaluaron distintas dosis de ALN-PCS. Cada grupo de dosis estaba formado por cuatro o seis participantes que se aleatorizaron para recibir los tratamientos, de tal forma que la proporción fue de 3:1 de tratamiento con ALN-PCS frente a placebo, como queda representado en la figura 3.



Se recopiló mucha información para evaluar el tratamiento.

Las medidas de resultado primarias fueron la proporción de eventos adversos, eventos adversos graves. Se llevó a cabo desde la medición de concentraciones de interferón alfa y gamma, interleucina 6 y 12, TNF-alfa, etc, pasando por la evaluación de la saturación de oxígeno y otros signos vitales (presión arterial, temperatura corporal...) y pruebas de laboratorio.

Las medidas de resultado secundarias tuvieron que ver con la farmacocinética de ALN-PCS, los niveles circulantes de PCSK9 o los del colesterol-LDL, colesterol-HDL y colesterol total, entre otras muchas cosas (tabla 6).

	ALN-PCS group (n=24)	Placebo group (n=8)
Median age (years)	51.0 (25.0–60.0)	41.5 (33.0–61.0)
Sex		
Male	22	8
Female	2	0
Mean body-mass index	28.7 (23.4–33.9)	28.9 (24.7–33.4)
Mean baseline PCSK9 (ng/mL)	1014.7 (453.2–1528.7)	1067.0 (788.9–1355.1)
Mean baseline LDL cholesterol (mmol/L)	3.7 (2.9–4.8)	3.9 (3.0–6.0)
Mean baseline HDL cholesterol (mmol/L)	1.3 (0.8–2.3)	1.2 (0.8–1.6)
Mean baseline total cholesterol (mmol/L)	5.7 (4.3–6.6)	5.7 (4.5–8.1)

Data are n, median (range), or mean (range). PCSK9 plasma values are based on ELISA. Cholesterol values are based on β -quantification measurements.

Tabla 6. Características de iniciales

En cuanto a los eventos adversos emergentes del tratamiento, fueron de gravedad leve a moderada: erupciones eritematosas, dolor de cabeza, parestesia, poliuria o disuria, entre otros. Estos eventos adversos emergentes se observaron en proporciones similares en ambos grupos de tratamiento (ALN-PCS y placebo) (tabla 7).

	ALN-PCS dose group						ALN-PCS (all doses) (n=24)	Placebo (n=8)
	0.015 mg/kg (n=3)	0.045 mg/kg (n=3)	0.090 mg/kg (n=3)	0.150 mg/kg (n=3)	0.250 mg/kg (n=6)	0.400 mg/kg (n=6)		
Rash	1	1	0	0	4	6	12	4
Headache	1	1	2	0	0	1	5	2
Hiccups	2	0	0	0	0	2	4	2
Cold symptoms	0	1	0	2	1	0	4	1
Paraesthesia	1	0	0	0	0	2	3	0
Polyuria or dysuria	1	0	0	0	0	1	2	1
Infusion-site haematoma	0	0	0	1	0	0	1	1

Data are numbers of treatment-emergent adverse events that were believed to be related to ALN-PCS and occurred with an overall frequency of 10% or higher. All treatment-emergent adverse events were mild or moderate in severity.

Tabla 7. Eventos adversos emergentes

Al observar los resultados, se concluyó que ALN-PCS fue seguro y bien tolerado. Su administración no produjo eventos adversos graves ya que, a pesar de que un participante sufrió una embolia pulmonar bilateral y trombosis venosa

profunda, esto no se relacionó con el fármaco. Por tanto, el uso de ALN-PCS no tiene evidencia de producir trombosis.

Por otra parte, la administración de una única dosis de ALN-PCS produjo una reducción rápida y dosis-dependiente de la proteína PCSK9 en plasma (gráfico 2). De esta misma forma, la duración de la reducción de la proteína también fue dosis-dependiente, es decir, a mayor dosis, mayor tiempo de reducción de la proteína.

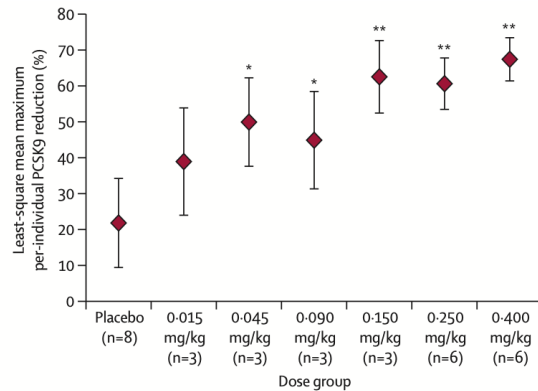


Gráfico 2: Efecto del tratamiento de ALN-PCS en la concentración de PCSK9 en plasma. Mínimos cuadrados medios máximos de la reducción de la PCSK9.

Como cabría esperar y siguiendo la línea de la PCSK9, la reducción significativa de esta en el plasma también supuso una reducción rápida y dosis-dependiente del colesterol-LDL sérico, así como un aumento en el tiempo de reducción al aumentar la dosis de ALN-PCS (gráfico 3). Aunque se observaron cambios en el colesterol total, esto no quedó reflejado en el colesterol-HDL.

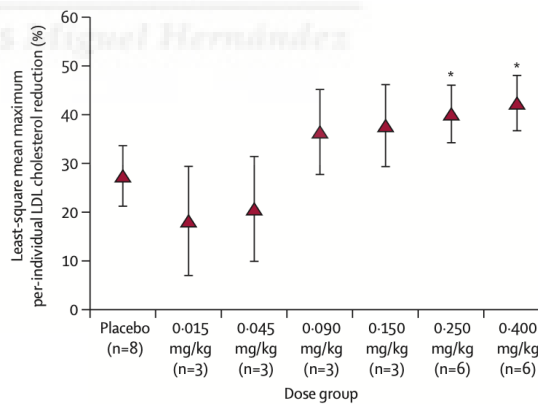


Gráfico 3: Efecto del tratamiento de ALN-PCS en el colesterol-LDL sérico. Mínimos cuadrados medios máximos de la reducción del colesterol-LDL.

En este pequeño estudio se vieron cambios significativos de PCSK9 en plasma y en colesterol-LDL en suero. Sobre todo, en aquellos grupos con dosis más altas de ALN-PCS se observaron unos efectos rápidos pero duraderos en el tiempo con una única infusión intravenosa.

Por otra parte, no se alcanzó una dosis máxima tolerada de ALN-PCS y la premedicación resultó en valores altos de PCSK9 y redujo el colesterol-LDL en días tempranos de la administración. Por ello, y aunque se tuvo en cuenta a la hora del análisis estadístico, se debería llevar cautela en interpretaciones futuras sobre los cambios absolutos en las concentraciones de LDL y PCSK9.

Kharlamov AN, et al ²⁰, (NANOM FIM) es el primer ensayo de intervención aleatorizado y de enmascaramiento doble en humanos, y de tres brazos diferentes. El objetivo era evaluar la seguridad y viabilidad de dos técnicas: la administración de nanopartículas y la terapia fototérmica plasmónica (PPTT) de lesiones ateroscleróticas en pacientes con enfermedad arterial coronaria y puntuación SYNTAX ≤ 22 .

Las NP empleadas fueron de sílice y oro (metal noble que no sufre fenómeno de corrosión u oxidación al exponerse a ciertas condiciones), que son ópticamente activas en la nanoescala para las necesidades requeridas de la PPTT. Esta terapia fototérmica plasmónica es un nuevo enfoque invasivo en cardiología y utiliza irradiación de infrarrojo cercano (NIR). En cuanto a la puntuación SYNTAX, esta es un instrumento utilizado para evaluar el grado de complejidad de las enfermedades arteriales coronarias.

Los pacientes incluidos en el ensayo fueron $n=180$ y tenían edades comprendidas entre los 45 y 65 años. Estos pacientes fueron asignados en una proporción de 1:1:1 para recibir diferentes tratamientos. Los tres brazos o ramas de la intervención fueron:

- Grupo nano ($n=60$): administración de NP de sílice-oro en minicirugía implantada con bioingeniería en parche en la arteria. Una vez implantado el parche, las NP se activaron con láser NIR a los 7 días de la intervención.
- Grupo ferro ($n=60$): administración de NP con contenido de hierro y sílice-oro con microburbujas específicas dirigidas a CD68 o células madre

alógenas en manos de un sistema de navegación magnética que se utilizó para la entrega precisa a las placas de ateroma. Las NP fueron detonadas con láser NIR bajo una terapia antiplaquetaria.

- Grupo control (n=60): implantación de stent XIENCE V en pacientes con una sola estenosis coronaria, siguiendo las prácticas habituales de implantación.

El siguiente esquema (figura 4) muestra el diseño del ensayo NANOM FIM. Representa los pasos que sigue cada brazo del ensayo.

El grupo nano:

- (I) muestra la lesión aterosclerótica antes de la intervención.
- (II) muestra la implantación de NP metálicas con un parche desarrollado con bioingeniería con células madre en la arteria.
- (III) muestra la detonación de NP dentro de la lesión con un láser de alta energía de infrarrojo cercano transcatóter. Las estrellas rojas de múltiples puntas representan la detonación de NP. La irradiación láser se muestra como un haz de luz rosa.
- (IV) muestra una reducción de la carga de placa y agrandamiento tardío de la luz de la arteria. Las flechas verdes representan la contracción de la lesión.
- (V) muestra la remodelación arterial con aterorregresión.

El grupo ferro:

- (I) muestra la lesión aterosclerótica antes de la intervención.
- (VI) muestra la fase de transferencia de NP a la lesión con el catéter intravascular y células madre o microburbujas. Las flechas amarillas indican la distribución de NP en la lesión, y los puntos amarillos son las NP.
- (VII) muestra la fase de detonación de NP con un dispositivo de irradiación láser NIR fuera del cuerpo. Cuando la NP se excita con el láser, actúa como fuente de calor, generando una burbuja de vapor fototérmico

intracelular. Las estrellas rojas de múltiples puntas representan la detonación de NP. La irradiación láser se muestra como un haz de luz rosa.

- (VIII) muestra la reducción de la carga de placa y el agrandamiento tardío de la luz. Las flechas verdes representan la contracción de la lesión.
- (IX) muestra la remodelación arterial con ateroregresión

El grupo control:

- (I) muestra la lesión aterosclerótica antes de la intervención.
- (X) muestra la colocación del stent en el vaso.
- (XI) muestra el stent liberando everolimus con reendotelización adicional.

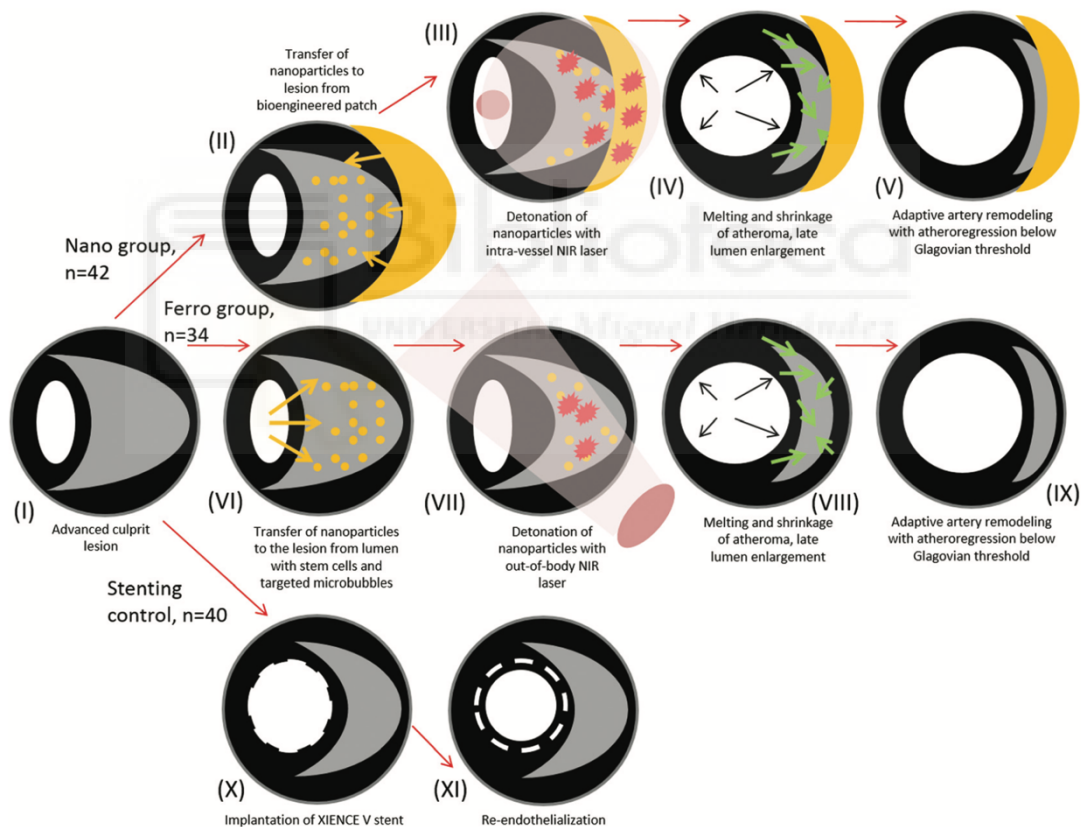


Figura 4. Diseño del ensayo NANO FIM

La medida de resultado primaria fue el Volumen Total de Ateroma (TAV, volumen de placa media) a los 12 meses de la intervención.

Las medidas de resultado secundarias fueron el Porcentaje de Volumen de Ateroma (PAV, carga de placa), la composición de la placa, diámetro mínimo de la luz, supervivencia libre de eventos, revascularización de la lesión diana, tasa de reestenosis, tasa de trombosis definitiva tardía y vasomoción coronaria a los 12 meses.

Por último, las pruebas de imagen y otros criterios de valoración clínicos se evaluaron tanto antes como después del procedimiento durante los 12 meses tras la intervención.

Las siguientes imágenes (figura 5, a-d) muestran los resultados de imágenes del ensayo.

- (a) muestra la metodología de las mediciones IVUS (ultrasonido intravascular).
- (b) documenta un ejemplo de regresión de ateroma mostrando imágenes de antes (pre), después (post), a los 6 y 12 meses tras la intervención en el caso del grupo ferro. Se observa que el área del ateroma disminuyó de 178 a 108 mm³.
- (c) muestra el procedimiento de angiografía coronaria cuantitativa (QCA) y el seguimiento pre, post, a los 6 y 12 meses. En rosa muestra el porcentaje de volumen de ateroma.
- (d) muestra cuadros de tomografía computarizada al inicio del estudio, a los 6 y 12 meses de seguimiento.

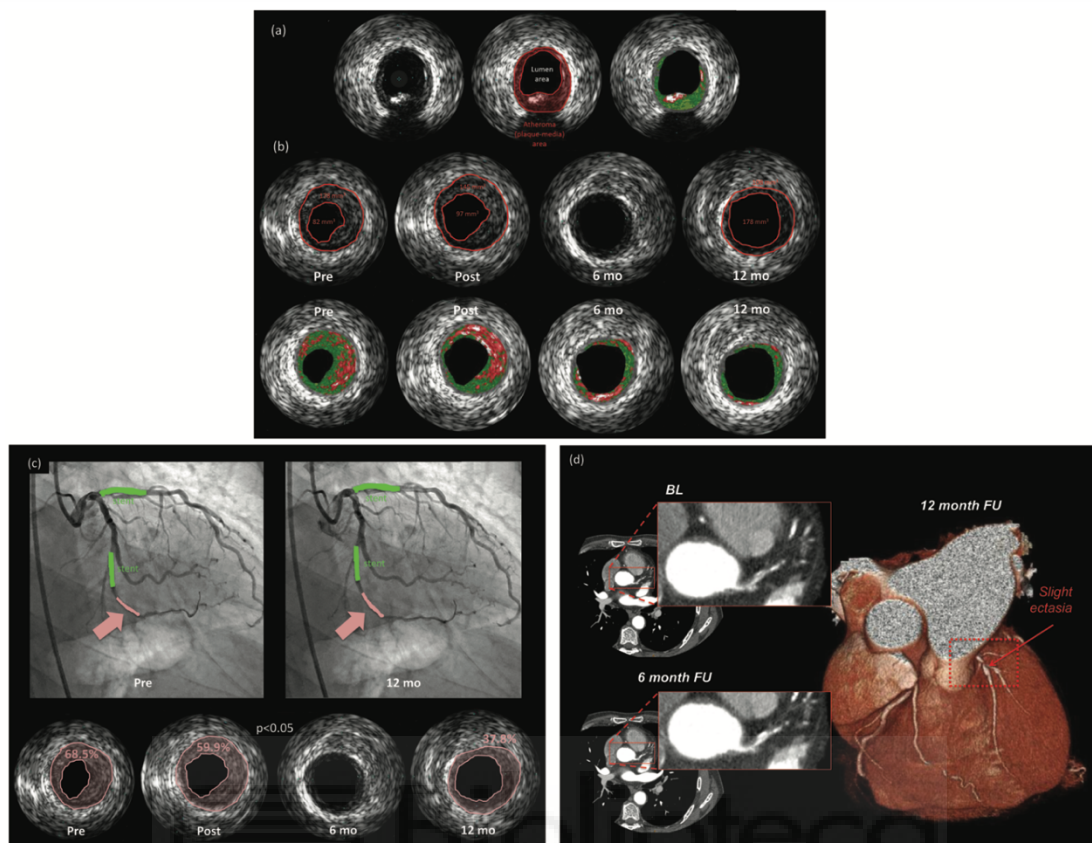


Figura 5. Resultados de imagen

Durante los 12 meses, no se registró ningún caso de complicaciones que amenazaran la vida o trombosis en el sitio de intervención. Sin embargo, sí se documentaron diferentes muertes por otras causas o tuvieron que ser excluidos del estudio. Por lo tanto, los tres brazos del estudio dejaron de ser $n=60$ cada uno, ya que no pudieron terminar de evaluar a esos pacientes.

El estudio comparó dos enfoques diferentes para la administración de NP con el objetivo de destruir el ateroma con seguridad y eficacia. La regresión de la placa se logró en ambos grupos con una reducción sin precedentes de TAV hasta 60 mm^3 y un agrandamiento tardío de la luz. Hasta este momento, únicamente se había documentado un $\text{TAV}=6 \text{ mm}^3$ con medicamentos convencionales como la rosuvastatina y 14 mm^3 en otros estudios.

Por otra parte, se demuestra la viabilidad del uso de la terapia fototérmica plasmónica al disminuir drásticamente TAV, reducir la mortalidad cardiovascular y mejorar la calidad de vida. Esto se consigue con la explosión térmica de las NP inducida por láser NIR.

En cuanto al grupo al que se le implantó el stent, sirvió de control para comparar las nanotecnologías con la implantación convencional del stent.

7. CONCLUSIÓN

En el estudio de Shiozaki AA, et al ¹⁷, con la administración de NP de LDE-Paclitaxel, aunque estuvo limitado por el periodo del estudio de únicamente 18 semanas, y por la muestra de sujetos sometidos al tratamiento (n=8), sí que pudo comprobarse que 4 de ellos mostraron una regresión de la placa, a diferencia de los no tratados.

Por otra parte, el estudio de Van der Valk, et al ¹⁸, cuyo tratamiento con NP consistió en la infusión de LN-PLP, no dio los resultados esperados de los estudios preclínicos en animales. No actuó como antiinflamatorio en las lesiones ateroscleróticas, muy probablemente debido a la insuficiente dosis de prednisolona, el corto periodo del estudio u otros efectos del vehículo liposomal.

En cuanto al ensayo de Fitzgerald K, et al ¹⁹, se observaron efectos rápidos en las concentraciones séricas de la proteína y el colesterol-LDL, sobre todo en los grupos de altas dosis. Sin embargo, no se alcanzó la dosis máxima tolerada, por ello habría que confirmar con estudios adicionales de dosis múltiples la seguridad y tolerabilidad del siARN.

Por último, el estudio de Kharlamov AN, et al ²⁰ requiere más investigaciones para conocer el mecanismo de reparación del tejido tras la intervención ya que,

a pesar del éxito en los resultados, es un enfoque agresivo y traumático para los pacientes al emplear la PPTT con láser NIR.

A pesar de las limitaciones de la revisión sistemática debido al escaso número de estudios recuperados, los resultados obtenidos de ellos muestran, de alguna u otra forma, hallazgos prometedores y respaldan futuros ensayos que confirmen la eficacia, seguridad y/o tolerabilidad de estos tratamientos con una muestra más grande de sujetos, ensayos a más largo plazo para estudiar posibles efectos adversos, dosis superiores...

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Thanassoulis G, Aziz H. Aterosclerosis [Internet]. Manual MSD Versión para profesionales: [actualizado en abril de 2022, citado el 14 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/trastornos-cardiovasculares/arteriosclerosis/aterosclerosis>
2. Hernández Puentes YZ. Aterosclerosis y sistema aterométrico. Rev Cub Med Militar. 2016;45(2)
3. Suarez Loaiza J. Fisiopatología de la aterosclerosis, primera parte. Rev costarric cardiol. 2001;3(2):54-63
4. Díaz Campos A. Fisiopatología de la aterosclerosis. Acta Neurol Colomb. 2010;26(2)
5. Bertomeu Ruiz A, Zambón Rados B. La placa aterogénica: fisiopatología y consecuencias clínicas. Med Integral. 2002;40(9):394-405
6. Romero Galvan E. Principales actores del inicio del ateroma, monocitos y macrófagos. Medicina Clínica. SEA. 2015. Disponible en: <https://irp-cdn.multiscreensite.com/789c52f8/files/uploaded/monocitos-y-macrofagos.pdf>

7. Romero Galván E. En el futuro será órgano blanco y diana farmacológico, endotelio: escenario del ateroma. Medicina Clínica. SEA. 2015. Disponible en: <https://irp-cdn.multiscreensite.com/789c52f8/files/uploaded/endotelio.pdf>
8. Pavía-López AA, Alcocer-Gamba MA, Ruiz-Gastelum ED, Mayorga-Butrón JL, Mehta R, Díaz-Aragón FA, et al. Guía de práctica clínica mexicana para el diagnóstico de las dislipidemias y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Arch Cardiol Méx. 2022;92. DOI: 10.24875/acm.m22000081
9. Llapur Millán R, González Sánchez R. La enfermedad cardiovascular aterosclerótica desde la niñez a la adultez. Rev Cubana Pediatr. 2017;89(3)
10. Número de muertes por aterosclerosis en España de 2005 a 2018 [Internet]. Statista. 2019 [citado el 14 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/729187/numero-de-muertes-por-aterosclerosis-en-espana/>
11. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. Guía ESC 2021 sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. Rev Esp Cardiol. 2022;75(5):429.e1–429.e104. DOI: 10.1016/j.recesp.2021.10.016
12. Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. J Am Coll Cardiol. 2011;58(23):2432–46. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.10.824
13. Tratamiento de la aterosclerosis [Internet]. National Heart, Lung, and Blood Institute: [actualizado en marzo de 2022; citado el 16 de mayo de 2023] Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/es/salud/aterosclerosis/tratamiento>

14. Soumya RS, Raghu KG. Recent advances on nanoparticle-based therapies for cardiovascular diseases. *J Cardiol*. 2023;81(1):10-18. DOI: 10.1016/j.jjcc.2022.02.009
15. Brotons C, Royo-Bordonad MA, Álvarez-Sala L, Armario P, Artigao R, Conthe P, et al. Adaptación española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl*. 2005;17(1):19-33
16. Lewis DR, Kamisoglu K, York AW, Moghe PV. Polymer-based therapeutics: nanoassemblies and nanoparticles for management of atherosclerosis. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2011;3(4):400-20. DOI: 10.1002/wnan.145
17. Shiozaki AA, Senra T, Morikawa AT, Deus DF, Paladinho-Filho AT, Pinto IM, et al. Treatment of patients with aortic atherosclerotic disease with paclitaxel-associated lipid nanoparticles. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016;71(8):435-9. DOI: 10.6061/clinics/2016(08)05
18. Van der Valk FM, van Wijk DF, Lobatto ME, Verberne HJ, Storm G, Willems MC, et al. Prednisolone-containing liposomes accumulate in human atherosclerotic macrophages upon intravenous administration. *Nanomedicine*. 2015;11(5):1039-46. DOI: 10.1016/j.nano.2015.02.021
19. 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. *Lancet*. 2014;383(9911):60-68. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61914-5
20. Kharlamov AN, Tyurnina AE, Veselova VS, Kovtun OP, Shur VY, Gabinsky JL. Silica-gold nanoparticles for atheroprotective management of plaques: results of the NANOM-FIM trial. *Nanoscale*. 2015;7(17):8003-15. DOI: 10.1039/c5nr01050k