

INSTITUTO DE ESPAÑA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

**LA FARMACOLOGÍA EN LA ERA
DE LA MEDICINA DE PRECISIÓN:
FARMACOTERAPIA EN
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

DISCURSO DE LA
EXCMA. SRA. DOÑA LINA BADIMÓN MAESTRO

LEÍDO EN LA SESIÓN DEL DÍA 22 DE FEBRERO DE 2024
PARA SU INGRESO COMO ACADÉMICA DE NÚMERO

Y CONTESTACIÓN DEL
EXCMO. SR. D. JUAN TAMARGO MENÉNDEZ



Madrid, 2024

INSTITUTO DE ESPAÑA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

**LA FARMACOLOGÍA EN LA ERA
DE LA MEDICINA DE PRECISIÓN:
FARMACOTERAPIA
EN ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

DISCURSO DE LA
EXCMA. SRA. DOÑA LINA BADIMÓN MAESTRO

LEÍDO EN LA SESIÓN DEL DÍA 22 DE FEBRERO DE 2024
PARA SU INGRESO COMO ACADÉMICA DE NÚMERO

Y CONTESTACIÓN DEL
EXCMO. SR. D. JUAN TAMARGO MENÉNDEZ



*“No nos atrevemos a muchas cosas porque son difíciles,
pero son difíciles porque no nos atrevemos a hacerlas”*

LUCIUS ANNAEUS SENECA

© De los textos, sus autores
Edita: Real Academia Nacional de Farmacia
ISBN: 978-84-126164-5-3
Depósito Legal: M-3196-2024

ÍNDICE

I. Preámbulo	7
II. La farmacología en la era de la medicina de precisión	13
III. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo	17
IV. Lípidos y su control	21
V. Reposicionamiento de un fármaco hipolipemiente	27
VI. Diabetes tipo 2 y su control.....	29
VI.a. Obesidad.....	33
VI.b. Insuficiencia cardiaca	34
VII. Hipertensión arterial y su control.....	37
VII.a. Efectos en órganos diana	41
VIII. Inhibición de plaquetas-fármacos antitrombóticos	45
IX. Epílogo	49
X. Referencias de interés.....	53
Contestación del Excmo. Sr. Don Juan Tamargo Menéndez.....	59

I. PREÁMBULO

Excelentísimo Señor Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia
Excelentísimas Señoras Académicas
Excelentísimos Señores Académicos,
Dignísimas autoridades,
Señores y Señores,
Queridos amigos,

Es para mí un honor presentar este discurso de entrada como Académica de Número en la Real Academia Nacional de Farmacia del Instituto de España.

Es también un honor y privilegio especial recibir la Medalla Numero 11 que antes ostentó el Excmo. Sr. D. Gonzalo Giménez Martín que tomó posesión el 12 de enero de 2006, pasó a Supernumerario por decisión propia a principios de 2020 y falleció el 3 de julio de 2020.

El Excmo. Sr. D. Gonzalo Giménez Martín, doctor en Farmacia, fue Profesor de Investigación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y desarrolló su actividad científica en al área de la biología celular. Sus excelentes publicaciones muestran sus contribuciones al avance del conocimiento en el área de la proliferación celular. Fue Consejero del CSIC, Premio Nacional de Investigación Científica en 1971, Secretario General del Patronato Santiago Ramón y Cajal de Investigaciones Biomédicas, Presidente de la División de Ciencias Matemáticas, Médicas y de la Naturaleza del CSIC, y Cofundador del Instituto de Biología Celular. Fue una personalidad dentro de la biología del siglo XX con quien comparto la fascinación por las células y su comportamiento.

Y es para mí un honor contar con el apoyo de los Excmos. Dña. María Vallet Regi, D. Francisco José Sánchez Muniz y D. Juan Tamargo Menéndez que avalaron mi candidatura a la Academia. Sus excelentes trayectorias científicas, académicas y docentes son modélicas y espero que mi ejercicio de ahora en adelante como Académica esté a su nivel. Igualmente doy gracias a todos los Excelentísimos Académicos que con su voto me han elegido para ostentar esta Medalla Número 11.

Son muchos aquellos a los que debo el estar aquí y ahora, pronunciando este discurso.

Como dijo Ortega y Gasset y yo me repito a menudo:

“Yo soy yo y mi circunstancia, y si no la salvo a ella no me salvo yo”
(ORTEGA Y GASSET, 1914).

Mi circunstancia me fue propicia, y recuerdo siempre a quien le debo lo que soy, con humildad, e intento salvarla siendo cada día un poco mejor, con agradecimiento.

Son muchos a los que debo el estar aquí y ahora. Son todos aquellos que fomentaron mi interés en los libros, aquellos que instilaron en mí la curiosidad y el deseo de saber, son aquellos que me demostraron su confianza en mis posibilidades de contribuir al avance del conocimiento.

Fueron mis padres, mis profesores de enseñanza media, mis profesores de universidad, mis mentores, mis compañeros y colegas. Todos han ayudado a conformar mi carácter y carrera profesional, mi evolución como científica y como persona.

Quiero singularizar a mis padres que fueron los que imprimieron en mi la cultura del esfuerzo y el mensaje claro y rotundo de que no hay riqueza mayor que el conocimiento. Esa riqueza mayor, no es ni el dinero ni el poder, sino esa fuerza que hace avanzar y generar un mundo mejor para todos. Su amor y respeto por el conocimiento fueron clave. Mi respeto hacia ellos, hacia su esfuerzo y su ejemplo, fue creciendo con los años, cuando pude comprender que ellos no tuvieron la oportunidad de recibir todo aquello que buscaron para mí. Imposibilitados por la circunstancia histórica que les tocó vivir de disfrutar del cumplimiento de sus anhelos, no dudaron en privarse de lo que fuere necesario para educarnos y estimular en nosotros, en mi y en mi hermano, la curiosidad por aprender y el deseo por saber.

Mi hermano, también Doctor en Farmacia y científico que sigue su trayectoria vital y profesional en EEUU, es un ejemplo de lo que significa el apoyo y el amor fraternal incondicional. Algo intangible y poderoso que me ha proporcionado fuerza y seguridad durante toda mi vida.

Más tarde, el apoyo de mi esposo y mis dos hijos ha sido fundamental para que yo desarrollara una actividad competitiva a nivel internacional. Mi esposo Carlos Mendieta Fiter, Doctor en Medicina y Profesor en Periodoncia en la Universidad de Barcelona ha sido mi compañero de vida que ha dado alas a todas mis ilusio-

nes, inquietudes y deseos. Ha sido la columna vertebral en nuestra relación, la fuerza siempre presente. Desde nuestra época de EEUU, como profesor visitante clínico en la Clínica Mayo o como profesor en la Universidad de Columbia de NY siempre se ha volcado en nuestra familia sin abandonar una extraordinaria carrera ejerciendo la docencia y la clínica en periodoncia.

A mis hijos les debo muchas ausencias por mi trabajo y les agradezco su apoyo incondicional durante su adolescencia, y su cariño y su respeto durante toda su vida. En este momento me enorgullece su compromiso diario y la excelencia que ejercen en su trabajo además de su bondad y generosidad como personas. Juan Carlos es un gran experto en odontología y cirugía periodontal. Guiomar es una excelente cardióloga con una brillante trayectoria científico-clínica. Son un orgullo para mi esposo y para mi.

Finalmente mis colaboradores que a lo largo de mi carrera desde los años en EEUU hasta nuestros días ya en España, han sido claves en que mis ideas, mis proyectos y las hipótesis generadas se desarrollaran, completaran y llegaran a buen puerto. Sin esos jóvenes científicos comprometidos, creativos, infatigables y laboriosos, no hubiese sido posible.

Como ven y he dicho, son muchos a los que yo debo el estar aquí y ahora. Mi circunstancia vital me ha sido favorable. He estado rodeada de personas excepcionales que me han empujado, ayudado en todo momento y me han permitido estar aquí.

A todos ellos les doy las gracias.

Les doy las gracias porque han sido instrumentales y piezas claves en mi desarrollo como persona, como profesional y como científico. He liderado distintos grupos de investigación, departamentos y centros de investigación durante mi carrera en EEUU y en España, y aprendí la necesidad de diseñar programas estratégicos para conseguir los objetivos propuestos y encontrar nuevas oportunidades. Después de mi estancia postdoctoral en la Clínica Mayo, Rochester, MN, me trasladé al Mount Sinai Medical Center en Nueva York donde me contrataron para montar y dirigir el Laboratorio de Investigación del Servicio de Cardiología, donde el Dr. Fuster ya era jefe del servicio de Cardiología. Años más tarde, durante mi estancia en el Massachusetts General Hospital-Harvard University pude seguir el camino que se me ofrecía en los grandes hospitales de EEUU y atraer hacia la investigación en cardiología los nuevos abordajes de estudios basados en tecnologías genómicas. Cuando después regresé a España, con el gran bagaje de

lo aprendido, nuevamente tuve que empezar creando el Departamento de Patología Molecular en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas. A través de un acuerdo con el Prof. Bayés de Luna, en aquel momento Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo, iniciamos el Laboratorio de Investigación Cardiovascular que fue el germen del Instituto Catalán de Ciencias Cardiovasculares (ICCC) y del Programa- ICCC del Instituto de Investigación del Hospital de Sant Pau. El camino ha sido largo pero con objetivos claros y con grandes ilusiones, retos y también satisfacciones.

He tenido mentores excelentes como el Dr. Carlos Villaverde-Grote, en España, y el Doctor Valentí Fuster y a ellos debo mis logros iniciales y mi acertada elección de los caminos seguidos.

Durante años he participado en Comités Científicos Externos de Evaluación Investigadora de Hospitales Europeos y Españoles y de Fundaciones Internacionales, y de otras actividades internacionales sobre salud, desarrollo e innovación.

He participado en la Comisión Europea como conferenciante en estos ámbitos y dirigí una Cátedra UNESCO que tuvo como objetivo construir estrategias para incrementar la capacidad investigadora en distintos países, para diseminar información para aumentar la traslación de la investigación y crear nuevas capacidades para las áreas en desarrollo.

He publicado más de 670 artículos en el área cardiovascular y mi trabajo ha sido referenciado más de 80,000 veces en la literatura científica. Y en la plataforma Research Gate se reporta en 27 diciembre de 2023, más de 190,000 lecturas de mis artículos reseñados en dicha plataforma.

Soy Miembro de Honor de diversas Sociedades Científicas Nacionales e internacionales, Fellow de la AHA, Académica Numeraria de la Real Academia de Farmacia de Cataluña y Académica Numeraria de la Real Academia de Medicina de Cataluña.

Entre otros premios, en 1993 recibí el Premio Narcís Monturiol y en 2004 La Creu de Sant Jordi de la Generalidad de Cataluña, y en 2014 el Premio Rei Jaume I de la Generalidad Valenciana. A nivel internacional la Medalla Albert Struyvenberg de la Sociedad Europea de Investigación Clínica en 2010, el Henry N. Neufeld Memorial Award en Kyoto, Japon en 2018 y en 2023 he recibido el Investigator Award de la Sociedad Europea de Patología, Premio a la Carrera Científica de la Sociedad Interamericana de Cardiología y el William Harvey Lecture Award de la Sociedad Europea de Cardiología.

Soy Doctor Honoris Causa por la “Carol Davila University of Medicine and Pharmacy”, Bucarest, Rumania y por la Universidad de Cordoba, España. Soy Profesor Visitante de la “Manchester University” en Reino Unido y de la Universidad Paris East-Creteil.

En 1998-2000 fui Presidente de la Sociedad Española de Arteriosclerosis y en 2000-2002 Presidente de la Sociedad Europea de Investigación Clínica (en ambas la única mujer en sus más de 50 años de existencia). En 2011-2013 fui Vicepresidente de la “Sociedad Española de Cardiología” y de 2016-2018 Vicepresidente de la “Sociedad Europea de Cardiología”.

Un logro que ha sido excepcionalmente importante, como farmacéutica, fue mi elección como Académica Numeraria de esta Real Academia Nacional de Farmacia.

Tengo el privilegio de que es el Excmo. Profesor Don Juan Tamargo Menendez quien contestará a éste mi discurso de entrada en esta Real Institución. El Profesor Tamargo es, además de un excelente farmacólogo de reconocido prestigio internacional, un gran amigo que en mis momentos de incertidumbre siempre me ha apoyado. Recuerdo cuando yo después de 10 años de vivir fuera de España opté a una Plaza de Profesor del CSIC para iniciar mi retorno a España, yo tenía lagunas y desconocimiento respecto al panorama de la ciencia en España en el momento, y él me recibió con alegría y me hizo sentir bienvenida cuando gané la plaza. Eso se recuerda siempre. La misma alegría cuando recibí el premio Jaime I. La misma alegría cuando nos encontramos en cualquier parte del mundo. Una gran persona, un gran modelo, un gran amigo.

El Prof. Tamargo es reconocido como “líder de opinión” por muchas universidades y sociedades científicas nacionales e internacionales. Es profesor Honorífico en la Universidad Complutense y sigue publicando en electrofisiología y farmacología en las mejores revistas de dicha especialidad como ha hecho en su prolífica carrera, siendo pionero en metodologías y nuevos paradigmas de tratamientos farmacológicos. Un gran honor tenerle a él conmigo como guía en esta nueva aventura académica que se inicia en el día de hoy.

“Yo soy yo y mi circunstancia, y si no la salvo a ella no me salvo yo”.

Gracias a todos.

II. LA FARMACOLOGÍA EN LA ERA DE LA MEDICINA DE PRECISIÓN

Dentro de los muchos aspectos en los que he investigado y trabajado durante mi carrera investigadora he elegido que mi discurso de entrada en la academia versara sobre fármacos, y la nueva etapa de resurgimiento de opciones farmacológicas que estamos viviendo en este momento. Y que también versara sobre la nueva forma de ver y practicar la medicina y el cuidado del paciente basándonos en un mejor conocimiento de la patofisiología y la aplicación de nuevas metodologías para la producción de fármacos.

La medicina de precisión es un enfoque emergente para el tratamiento y la prevención de enfermedades que tiene en cuenta la variabilidad individual en los genes, el medio ambiente y el estilo de vida de cada persona. Para conseguir practicar la medicina de precisión, se requiere una mayor comprensión y rapidez en la interpretación de la información disponible de múltiples fuentes, como de nuevos marcadores de enfermedad, de mayores conocimientos mecanísticos sobre patofisiología, de inclusión de conocimientos basado en tecnologías -ómicas y manejo de datos médicos, como los registros médicos electrónicos y otras fuentes de datos relevantes, que están creciendo en volumen y variedad (Figura 1).

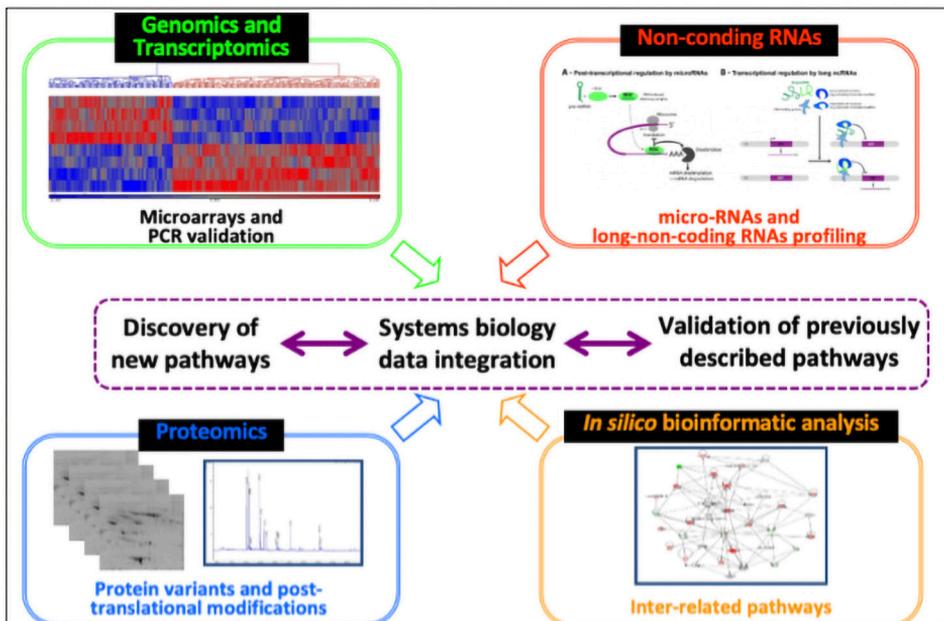


Figure 1. Nuevos abordajes metodológicos para la medicina de precisión

La aplicación de estas nuevas formas de manejo de pacientes no será inmediata pero si que de forma progresiva se irá incorporando. Y no será inmediata porque requiere de un mayor conocimiento biológico y patológico al que disponemos en la actualidad y la creación de nuevas habilidades en el entorno del paciente, como la recopilación y el procesamiento de datos o el dominio de nuevos métodos computacionales necesarios para el éxito de la medicina de precisión (Figura 2). La consecución de una medicina de precisión de éxito requiere farmacología de precisión, es decir, la utilización del fármaco más apropiado y de la dosis más apropiada para cada paciente, evitando la gran variabilidad interindividual de la respuesta a fármacos de distintos pacientes y así asegurar una mayor eficacia y seguridad de la estrategia farmacológica requerida. La farmacogenética, la farmacocinética, la farmacodinamia y la terapéutica son necesarias para racionalizar el tratamiento farmacológico.

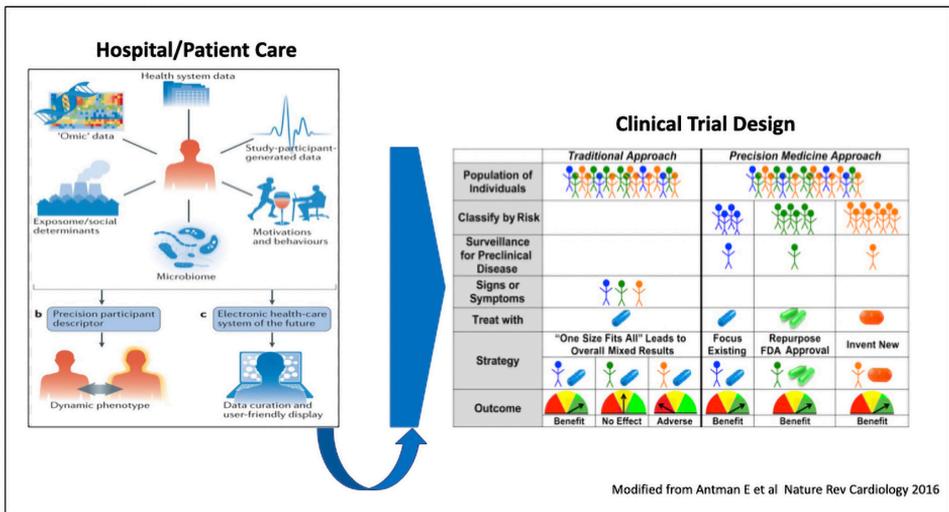


Figura 2. Medicina de precisión. El futuro de la medicina cardiovascular tiene el potencial de un enfoque más eficiente para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, contrario al enfoque general actual. Este abordaje mejorara el diseño de ensayos clínicos haciéndolos más ajustados a los distintos grupos de pacientes.

El reposicionamiento de medicamentos, que tiene como objetivo encontrar nuevos usos para medicamentos existentes, es sin duda uno de los aspectos más importantes entre los relacionados con la medicina de precisión desde una perspectiva farmacológica y regulatoria, y actualmente se considera como una opción concreta capaz de acelerar el proceso de desarrollo de fármacos. De hecho, hay

que tener en cuenta que sólo el 11% de los nuevos fármacos estudiados en ensayos clínicos son aprobados definitivamente, con un coste real de desarrollo de fármacos muy superior a las estimaciones publicadas, y que el tiempo medio desde el laboratorio de investigación de un nuevo fármaco hasta su uso médico/hospitalario está en un rango de 10 a 17 años.

Las nuevas estrategias se centran en desarrollo de fármacos basándose en mecanismos y en la reutilización o reposicionamiento de medicamentos fundados en los conocimientos mecanísticos para poder pasar de una terapia farmacológica imprecisa a la de precisión. El concepto de reformular y reutilizar unido a un cambio de paradigma en los tipos de fármacos y en su desarrollo permitirá avances mas rápidos, desde la investigación a la aplicación. Así centrarse en el diagnóstico de precisión para la estratificación de pacientes y de la terapia de precisión, será clave en estos nuevos abordajes y ensayos innovadores. El modelado de enfermedades “in silico”, la aplicación de la biología de sistemas, la utilización del “paciente virtual” y técnicas de inteligencia artificial permitirán en un futuro próximo un avance adicional con la construcción de módulos de señalización de novo.

III. LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y SUS FACTORES DE RIESGO

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el mundo. La aterosclerosis, la causa subyacente de la mayoría de las enfermedades cardiovasculares, es una enfermedad vascular que afecta a la capa íntima de las arterias de mediano y gran calibre, se caracteriza por la acumulación de material lipídico, y elementos celulares, sobre todo macrófagos y células musculares lisas. En la aterogénesis intervienen múltiples factores que regulan la respuesta inflamatoria y la proliferación celular, y es un proceso además regulado hemodinámicamente por el flujo local en zonas discretas de las arterias. El resultado es una respuesta fibroproliferativa que hace evolucionar la estria grasa a placa aterosclerótica más compleja. En esta evolución desempeña un papel clave la acumulación de proteínas de matriz extracelular sintetizada y secretada por las células musculares lisas de la intima (Figura 3). El tejido conectivo sintetizado forma una cubierta fibrosa, que en las lesiones avanzadas recubre el resto de componentes de la placa. Los síndromes coronarios agudos se producen por la rotura de las placas o por su erosión (70% y 30% de los casos, respectivamente). La rotura o ulceración y la erosión de las placas provoca la formación de trombos, que pueden dar origen a complicaciones clínicas o contribuir al crecimiento de la placa de forma asintomática.

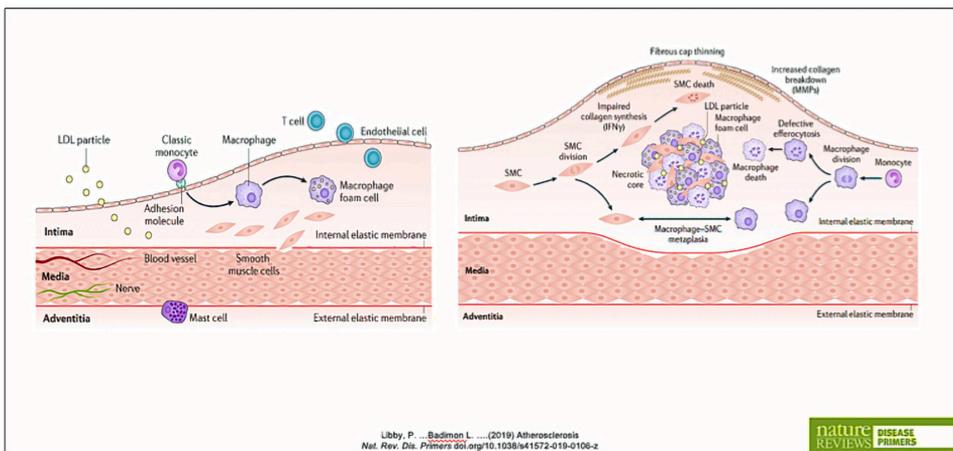


Figure 3. Desarrollo y progresión de la aterosclerosis.

El inicio y progresión de la aterosclerosis se produce por la presencia de los factores de riesgo causalmente asociados a la presentación clínica de la enfermedad cardiovascular y que son modificables como los niveles elevados de coleste-

rol, la diabetes, la hipertensión arterial, el tabaquismo, y el sedentarismo (Figura 4). Entre los no modificables el sexo la edad y la herencia genética. De los modificables los tres primeros son los que mas concentran el desarrollo con nuevas terapias farmacológicas.

Uno de los principales factores de riesgo cardiovascular es el colesterol elevado. El colesterol, un lípido transportada en la sangre por las lipoproteinas, se encuentra en todas las células del organismo. El hígado sintetiza el colesterol que el organismo necesita para formar las membranas celulares y producir ciertas hormonas. Además el colesterol se absorbe en el intestino a partir de alimentos de origen animal (carne, huevos y productos lácteos). Cuando la sangre contiene demasiadas lipoproteínas de baja densidad (LDL), éstas comienzan a acumularse sobre las paredes de las arterias formando una placa e iniciando así el proceso aterosclerótico.

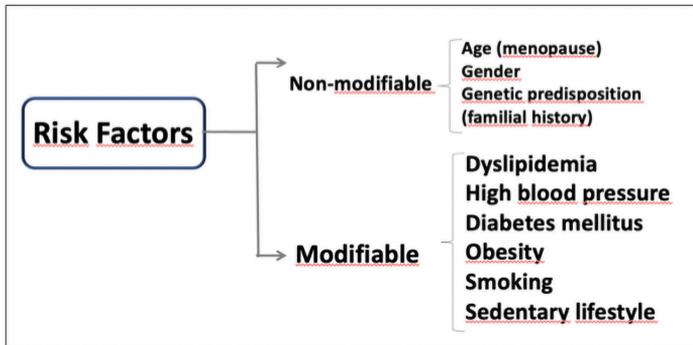


Figura 4. Factores de riesgo cardiovascular clásicos.

La hipertensión arterial aumenta el riesgo de sufrir infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares. Las personas hipertensivas que además son obesas, fuman o tienen niveles elevados de colesterol en sangre, tienen un riesgo mucho mayor de sufrir síndromes agudos. La presión arterial puede variar según el grado de actividad física y la edad, pero los valores normales del adulto sano en reposo deben estar en 120/80.

La diabetes es causal en la presentación de los síndromes coronarios agudos con pronostico grave ya que son la principal causa de muerte para los diabéticos. Ciertos grupos raciales y étnicos (negros, hispanos, asiáticos, polinesios, micronesios, melanesios y amerindios) tienen un mayor riesgo de padecer diabetes. El exceso de peso asociado muchas veces a la diabetes, puede cursar con altos niveles de colesterol e hipertensión.



Figura 5. Moléculas estudiadas que participan en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. No todas han podido superar el reto de ser ensayadas como biomarcador.

El tabaquismo es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular y para enfermedad vascular periférica. El tabaquismo eleva la frecuencia cardíaca, endurece las grandes arterias y puede causar irregularidades del ritmo cardíaco.

Las personas inactivas tienen un mayor riesgo de sufrir un ataque al corazón que las personas que hacen ejercicio regular. El ejercicio quema calorías para mantener un peso saludable, ayuda a controlar los niveles de colesterol y la diabetes, y posiblemente disminuya la presión arterial. El ejercicio también fortalece el músculo cardíaco y hace más flexibles las arterias. Las personas que queman activamente entre 500 y 3.500 calorías por semana, ya sea en el trabajo o haciendo ejercicio, tienen una expectativa de vida superior a la de las personas sedentarias. Incluso el ejercicio de intensidad moderada es beneficioso si se hace con regularidad.

Las enfermedades del corazón suelen ser hereditarias. Si los padres o hermanos padecieron de un problema cardíaco o circulatorio antes de los 55 años de edad, la persona tiene un mayor riesgo cardiovascular que alguien que no tiene esos antecedentes familiares. Los factores de riesgo tales como la hipertensión, la diabetes y la obesidad también pueden transmitirse de una generación a la siguiente.

Es muy importante disponer, identificar y caracterizar biomarcadores de enfermedad cardiovascular en sus distintas fases de progresión como herramienta para el diagnóstico, estratificación de riesgo y establecer pautas de tratamiento basadas dirigidas a la medicina/farmacología de precisión ajustada a las necesidades del paciente (Figura 5). Sin embargo la tarea es ardua porque no todas las moléculas involucradas en la enfermedad cardiovascular son verdaderos biomarcadores para ser utilizados en diagnóstico y pronóstico de la enfermedad. La investigación en este campo sigue siendo muy activa. En la Figura 6 se describe las características que debe tener una molécula para cualificar como biomarcador.

La investigación de nuevos fármacos está proporcionando un arsenal terapéutico muy extenso para el control de los factores de riesgo que contribuyen a la presentación clínica de la enfermedad cardiovascular que está en este momento en ebullición debido a la incorporación de nuevas tecnologías en el desarrollo de fármacos y al mejor conocimiento mecanísticos de otros que permiten su reposicionamiento.

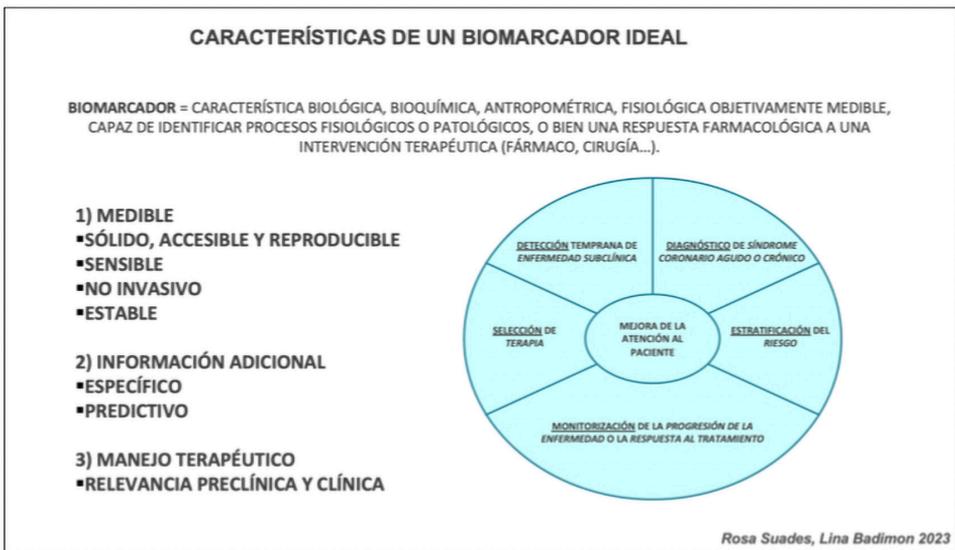


Figura 6. Características de un biomarcador ideal.

IV. LIPIDOS Y SU CONTROL

Los datos obtenidos de estudios genéticos, epidemiológicos y de ensayos clínicos han demostrado que las LDLc (colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad) son una de las causas de enfermedad vascular aterosclerótica (ASC-VD). Ensayos clínicos de fármacos que bajan el colesterol han demostrado que la reducción del riesgo relativo es proporcional a la reducción absoluta de los niveles de LDL-C y que cuanto mayor es la reducción, mayor es el beneficio (Figura 7).

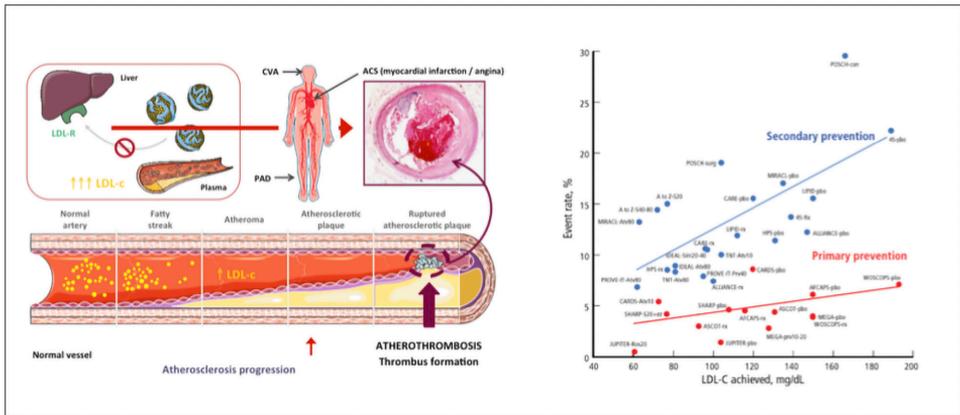


Figure 7. Lípidos y aterosclerosis antes de los inhibidores de PCSK9. Ensayos clínicos con estatinas (Badimon 2021).

Estos resultados dieron lugar a una exhaustiva investigación para encontrar fármacos que redujesen todavía más las LDL en plasma. Después de varios años con la sola disponibilidad de estatinas (inhibidor de síntesis hepática) y ezetimiba (inhibidor de la absorción intestinal) el cambio de paradigma sucedió con la aprobación de unos nuevos fármacos, los anticuerpos monoclonales contra PCSK9, que requerían inyección subcutánea y conseguían una reducción mucho mayor de lípidos en sangre. Las actuales directrices europeas para el tratamiento de las dislipidemias han establecido objetivos terapéuticos para las LDL-C para todas las categorías de riesgo, basados en la disponibilidad de estos nuevos fármacos, que en caso de los pacientes con muy alto riesgo llegan a LDLc < 1,4 mmol/L (<55 mg/dL) y al menos 50% de reducción de LDLc inicial. La consecución de estos objetivos es posible gracias a la disponibilidad de fármacos hipolipemiantes cada vez más eficaces que permiten alcanzar unos niveles de LDL-C que nunca se habían alcanzado anteriormente.

En este momento existe una explosión de fármacos en distintas fases de desarrollo farmacéutico que se han conseguido gracias al conocimiento profundo del metabolismo lipídico y a la incorporación de nuevas tecnologías para el desarrollo de fármacos (Figura 8). Además de las estatinas, ezetimiba y anticuerpos monoclonales (y siRNAs, como inclisiran) dirigidos a PCSK9, se han desarrollado y aprobado nuevos medicamentos y otros están en fases avanzadas de investigación, cuyos mecanismos de acción permiten combinaciones de fármacos para apuntar a diferentes vías y aumentar la efectividad del tratamiento.

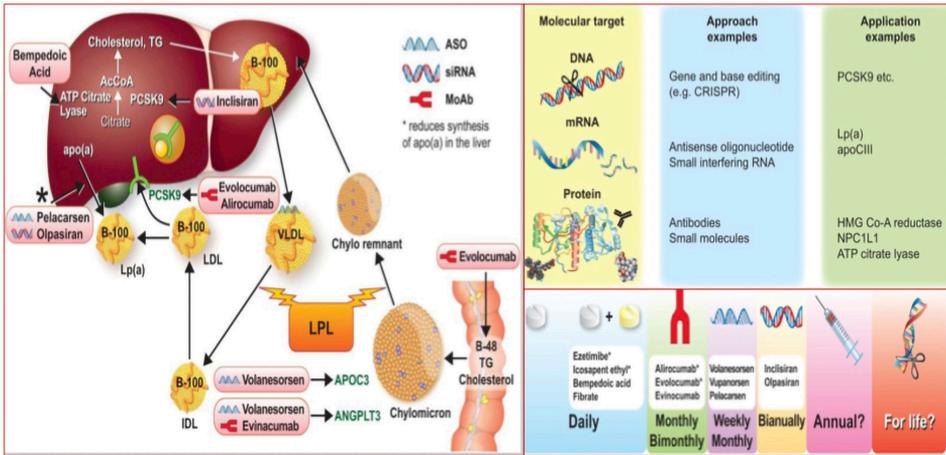


Figura 8. Arsenal terapéutico para el control de la dislipidemia. Modificado de Tokgözoğlu L y cols EHJ 2022

El ácido bempedoico es un inhibidor de la ATP citrato liasa aprobado en 2020. Al inhibir la vía de síntesis del colesterol (en un punto diferente al de las estatinas), regula a la alza a LDLR y reduce los niveles de LDL-C en aproximadamente 20% y el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores en un 13% en pacientes con intolerancia a las estatinas. La activación del ácido bempedoico a su forma activa se produce a través de una enzima específica expresada en el hígado pero no en el músculo esquelético, por tanto no hay efectos musculares adversos como puede ocurrir con las estatinas.

El ácido bempedoico es generalmente bien tolerado, aunque algunos paciente muestran aumentos en niveles de ácido úrico y gota clínicamente significativa, aumento de creatinina y una incidencia mayor de colestiasis. Se ha demostrado que la combinación de dosis fija con ezetimiba reduce el C-LDL en aproximadamente el 36% en pacientes tratados con dosis máxima tolerada de estatina.

Los triglicéridos (TG) son otra especie lipídica relevante en la aterosclerosis. Aunque distintos estudios han proporcionado observaciones contradictorias, estudios genéticos ha demostrado que las mutaciones de pérdida de función en genes asociados con niveles reducidos de TG también se asocian con una reducción de riesgo cardiovascular. En particular, el beneficio clínico de reducir los TG es comparable al de el de reducir el LDL-C por unidad de cambio en apoB. En consecuencia, en el Ensayo PROMINENT, que investigó el efecto del pemafibrato, inhibidor selectivo de PPAR α (peroxisoma proliferator-activated receptor α), no se redujo en pacientes con hipertrigliceridemia la incidencia de los eventos cardiovasculares, aunque se redujeron los TG y otros lípidos, pero no la apoB. De forma similar el estudio STRENGTH con EPA + DHA dirigido a reducir triglicéridos, no tuvo efectos beneficiosos (no modifico ApoB), mientras que el ensayo REDUCE-IT con icosapentilo, una forma purificada del etilester de eicosapentaenico, obtuvo un significativo 25% de reducción de eventos cardiovasculares, acompañados de una reducción significativa de triglicéridos y apoB.

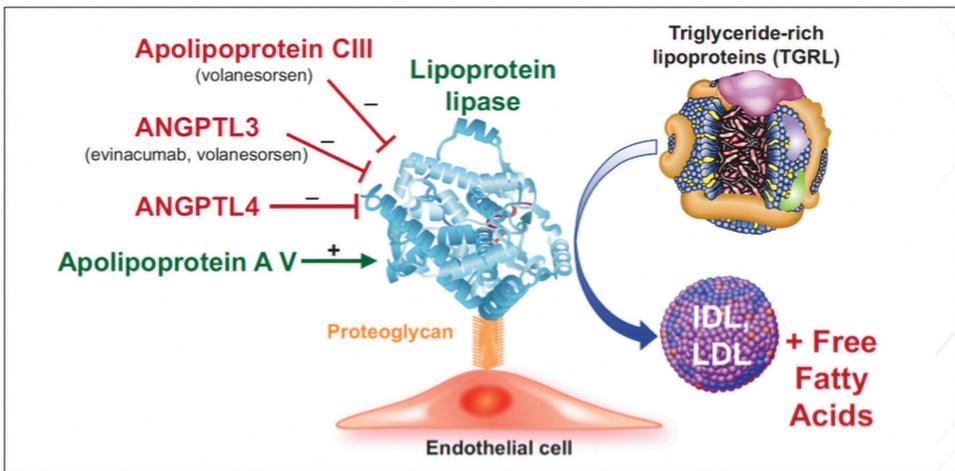


Figura 9. Triglicéridos. Nueva diana terapéutica (tomado de Tokgözoğlu L et al. EHJ 2022).

Otra estrategia emergente para reducir los triglicéridos es el uso de medicamentos con diana sobre angiopoietina 3 (ANGPTL3) (Figura 9). Basándose en la observación de que las mutaciones con pérdida de función en el gen ANGPTL3 están asociados con niveles más bajos de TG y LDL-C y un menor riesgo de enfermedad de las arterias coronarias, se han desarrollado varios enfoques para inhibir ANGPTL3. Vupanorsen es un oligonucleótido antisentido que inhibe la sín-

tesis de ANGPTL3 en el hígado. En un estudio de fase 2b demostró reducir significativamente los niveles de TG y de colesterol-no-HDL. Sin embargo, se suspendió el desarrollo de este fármaco, en parte debido a un aumento dosis dependiente en grasa hepática con elevaciones de las enzimas hepáticas en dosis más altas.

Evinacumab es un anticuerpo monoclonal anti-ANGPTL3. Se ha demostrado que es eficaz para reducir los niveles de TG en pacientes con hipertrigliceridemia. Sin embargo, debido a su capacidad de reducir los niveles de LDL-C a través de mecanismos independientes de LDLR, se ha estudiado en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica (HoFH). Se ha demostrado que evinacumab reduce a la mitad los niveles de LDL-C en pacientes con HoFH independientemente del tipo de mutación, sin evidencia de una mayor incidencia de eventos adversos comparado con placebo y ha sido aprobado como complemento de otras terapias para reducir el C-LDL en pacientes HoFH adultos y adolescentes (>12 años). Recientemente, la FDA amplió la aprobación de evinacumab para niños HoFH de 5 a 11 años. Recientemente, un análisis intermedio del estudio GATEWAY (NCT05217667) demostró que el ARNip ARO-ANG3, cuya diana es el ARNm de ANGPTL3, redujo los niveles de LDL-C entre un 44% y un 48% cuando se usó en asociación al estándar de tratamiento en pacientes con HoFH; también se redujeron los niveles de apoB, c-no-HDL, TG y HDL-C.

Otro fármaco disponible para reducir los niveles de LDL-C en pacientes con HoFH es la lomitapida. Es un inhibidor de MTP que previene la formación de lipoproteínas que contienen apoB en el hígado e intestino y que reduce los niveles de LDL-C en aproximadamente un 60%. Sus efectos adversos son gastrointestinales e induce elevación transitoria de las enzimas hepáticas.

La ApoC-III es un objetivo terapéutico emergente que vincula la hipertrigliceridemia con enfermedad cardiovascular (Figura 9). ApoC-III es un potente modulador de muchos factores de riesgos establecidos para la enfermedad cardiovascular y se encuentra en quilomicrones, partículas VLDL, LDL y HDL. Estudios recientes muestran que en humanos, los niveles de apoC-III son un factor de riesgo independiente para ECV, y su presencia en las lipoproteínas pueden promover su aterogenicidad. Estudios epidemiológicos han relacionado mutaciones en apoC-III con una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares e hipertrigliceridemia. La ApoC-III aumenta los triglicéridos plasmáticos mediante la inhibición de lipoproteinlipasa y la estimulación de la secreción de VLDL y es un factor novedoso en la modulación del tráfico intestinal de triglicéridos. La ApoC-III también estimula los procesos inflamatorios en la

vasculatura y en el páncreas. La combinación de elevar los triglicéridos plasmáticos y estimular de forma independiente los procesos inflamatorios hace que la apoC-III sea un objetivo terapéutico importante para reducir el riesgo residual en pacientes que ya reciben tratamiento con estatinas, o para quienes tienen los triglicéridos mal controlados. Los ensayos clínicos sobre oligonucleótidos antisentido apoC-III están en curso. Volanesorsen, un fármaco anti-sentido que bloquea la síntesis de la apolipoproteína C-III (APOC3) reduce significativamente los niveles de triglicéridos en pacientes con un rango de niveles basales altos. Este agente anti-sentido, que bloquea la síntesis de la apolipoproteína C-III (APOC3), confirmó la eficacia dependiente de la dosis tanto solo como combinado con tratamiento con fibratos. Los niveles están directamente asociados con cambios en el riesgo cardiovascular y con la aterogenicidad de las lipoproteínas en las que reside la apoC-III. Las funciones emergentes de apoC-III incluyen una función en la aterogenicidad del HDL, en el tráfico intestinal de triglicéridos de la dieta y la modulación de la supervivencia de las células β -pancreáticas. La combinación de estas funciones convierte a la apoC-III en un objetivo terapéutico importante para el manejo y prevención de las enfermedades cardiovasculares.

La lipoproteína(a) [Lp(a)] es una lipoproteína similar a la LDL en la que la Apoproteína(a) está unida covalentemente a ApoB [14]. Estudios epidemiológico y genéticos han demostrado que los niveles elevados de Lp(a) están asociados a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y a estenosis de la válvula aórtica. La Apo(a), codificada por el gen LPA, es una proteína muy heterogénea que contiene múltiples repeticiones de kringle 4 tipo 2 (KIV2). El número de repeticiones está determinado genéticamente por una variación común en el número de copias dentro del gen LPA y está inversamente relacionado con la concentración plasmática de Lp(a), con las isoformas con menos repeticiones de KIV2 asociadas con un tamaño de lipoproteína más pequeño y mayores niveles circulantes (Figura 10).

La distribución de los niveles de Lp(a) varía según el grupo étnico y la mayoría de la población tiene niveles bajos de Lp(a), pero hay una proporción de población con niveles de Lp(a) >50 mg/dL que ha sido establecido como el umbral por encima del cual Lp(a) aumenta el riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular durante la vida. Hasta la fecha, no existen medicamentos aprobados que tengan como diana terapéutica a la Lp(a). Medicamentos dirigidos a PCSK9 (evolocumab, alirocumab e inclisiran) reducen los niveles de Lp(a) en aproximadamente un 20% pero ya actualmente se están desarrollando varios enfoques basados en estrategias de modulación de ácido ribonucleico para Lp(a).

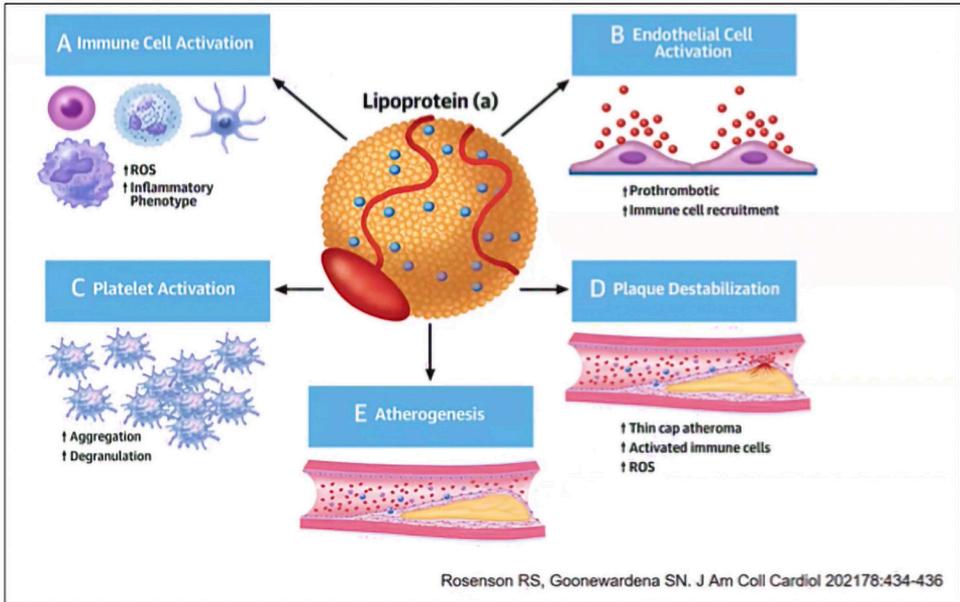


Figura 10. Lp(a) en la aterotrombosis.

El Pelacarsen es un oligonucleótido antisentido que reduce la Lp (a) de forma dosis-dependiente (35% –80%) en pacientes con niveles elevados de Lp(a) y con enfermedad cardiovascular. El Olpasiran es un pequeño ARN de interferencia que reduce los niveles de Lp(a) de forma dosis dependiente (70,5%-100%) en pacientes con enfermedad cardiovascular y con niveles elevados de Lp(a).

Dos ensayos en curso investigan los efectos del pelacarsen y del olpasiran sobre el riesgo de eventos cardiovasculares. Finalmente, SLN360 es otro ARNip con el que se ha demostrado que reduce los niveles de Lp(a) en un ensayo de fase 1.

V. REPOSICIONAMIENTO DE UN FÁRMACO HIPOLIPEMIANTE

Con respecto al reposicionamiento de fármacos es importante considerar a las estatinas. El conocimiento científico del mecanismo de acción de las estatinas, más allá de sus propiedades reductoras del colesterol, ha aumentado considerablemente en los últimos años. Los beneficios de sus efectos pleiotrópicos se han atribuido a la inhibición de la isoprenilación, efecto que se puede alcanzar a diferentes niveles dependiendo del tipo y perfil farmacocinético de la estatina en uso (Figura 11). La inhibición de la síntesis de mevalonato por estatinas previene la síntesis de isoprenoides intermedios, incluidos farnesilpírofosfato (FPP) y geranylgeranilpírofosfato (GGPP). Estos intermediarios sirven como importantes enlaces lipídicos para la modificación postraduccional de pequeñas proteínas G intracelulares como Ras, Rho y Rac y sus consiguientes efectos. La inhibición de estas proteínas GTP puede ser un mecanismo importante que contribuye a los efectos pleiotrópicos de las estatinas. Nuestro grupo ha identificado puntos celulares y moleculares diana distintos de la reducción de LDL pero con dosis eficaces más altas que las requeridas para la reducción de lípidos que tiene como diana principal las células hepáticas.

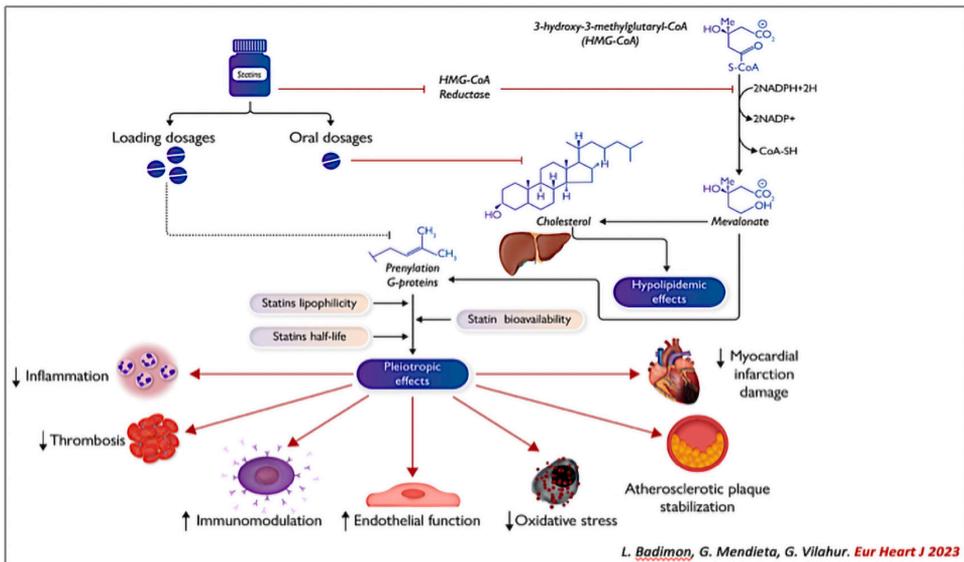


Figura 11. Reposicionamiento de atorvastatina para inhibir isquemia en órganos diana.

Además, no todas las estatinas son iguales en cuanto a acciones pleiotrópicas. Para inhibir eficazmente un proceso patológico desencadenado de forma aguda (isquemia, inflamación, procesos oxidativos, lesión por reperfusión, etc.), se requiere una cantidad umbral de fármaco al inicio del proceso patológico. Comprender la farmacología es clave para descubrir todo el potencial de estos fármacos. Al mostrar grados variables de lipofilicidad, los tipos más hidrófilos (rosuvastatina y pravastatina) requieren transporte activado mediado por portadores con el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 y son más selectivos en el hígado (transportadores de estatinas) ya que no están presentes en todos los tejidos, mientras que las estatinas lipófilas (lovastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina y pitavastatina) atraviesan las membranas celulares principalmente a través de difusión pasiva.

La biodisponibilidad oral de las estatinas difiere según su estructura química y generalmente es baja, oscilando entre aproximadamente 5% para simvastatina, 10 a 12% para atorvastatina y 20% para rosuvastatina. Además, las estatinas se unen a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, la cantidad de fármaco farmacológicamente activo es baja después de la dosificación oral y alcanza un máximo dentro de las 3 h posteriores a la administración. Estas propiedades farmacocinéticas explican la falta de niveles suficientes de fármaco activo para detener los procesos patológicos antes mencionados tras la administración oral. Dadas estas características farmacológicas, no es posible que la administración oral de estatinas logre estos efectos pleiotrópicos.

Estudios experimentales recientes realizados en nuestro grupo en un modelo animal preclínico han demostrado que el corazón está mejor protegido contra la isquemia mediante la administración de una formulación intravenosa de atorvastatina modificada administrada durante la isquemia y antes de la revascularización. Esta nueva estrategia que está cubierta por una patente propia: *New intravenous formulation of a statin (Badimon & Vilahur)*. Patent n°: EP14382190.8) que ha sido transferida a la spin-off “Ivestatin Therapeutics S.L” para el desarrollo de estudios en humanos.

Este sería un ejemplo de como reposicionamiento de fármacos, basado en el conocimiento de su mecanismo de acción y características farmacológicas, puede ayudar para la aparición de soluciones que no produzcan productos demasiado costosos para el sistema público de salud.

VI. DIABETES TIPO 2 Y SU CONTROL

El tratamiento de la diabetes tipo 2 (DT2) ha sufrido en los últimos años una expansión extraordinaria en su arsenal terapéutico. El manejo de los pacientes con DT2 requiere un enfoque multidisciplinario que combine intervenciones conductuales y farmacológicas para mitigar sus múltiples complicaciones en órganos diana y mantener una buena calidad de vida (Figura 12). El manejo de los pacientes requiere el control de la glucemia, el control del peso, el de los factores de riesgo cardiovascular, las comorbilidades y las complicaciones asociadas que requerirá medicación y ajustes en el estilo de vida.

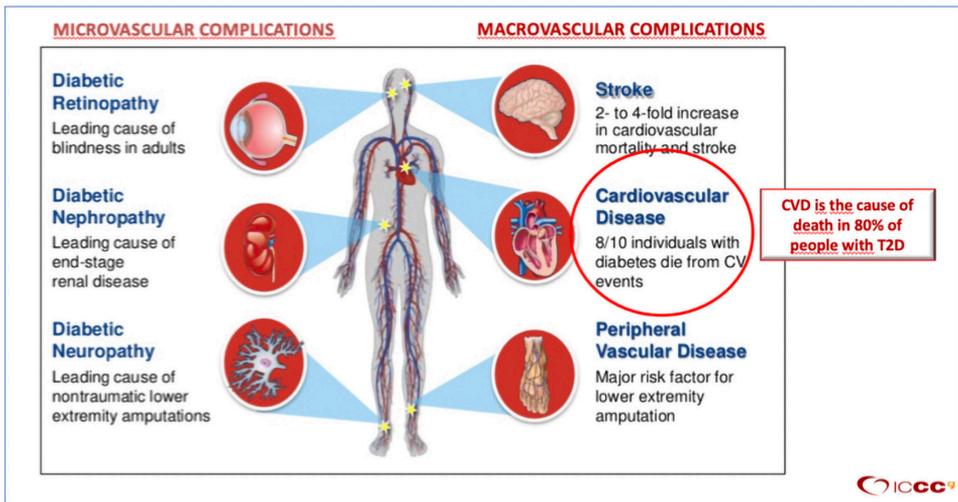


Figura 12. Complicaciones clínicas de la diabetes mellitus tipo 2.

La hiperglucemia inducida por la diabetes es un factor causal de enfermedades cardiovasculares y, específicamente, de la enfermedad arterial periférica. La metformina es el tratamiento farmacológico fundamental para reducir la glucosa y ejerce efectos beneficiosos más allá del control glucémico. Recientemente se ha demostrado que los nuevos fármacos hipoglucemiantes tienen beneficios cardiovasculares y su impacto sobre el riesgo de ECV es cada vez más importante (Figura 13). Las directrices actuales recomiendan estas nuevas terapias como opciones de segunda línea para pacientes con diabetes y enfermedad cardiovascular establecida. Dada la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares en los diabéticos, se necesita una comprensión completa de la seguridad/eficacia cardiovascular de los fármacos hipoglucemiantes.

Los nuevos fármacos que han surgido con un espectacular éxito incluyen los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1 RA) que reducen la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y también inducen reducción de peso, con importantes beneficios cardiovasculares, y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa (SGLT-2i) que reducen los niveles de glucosa independientemente de la insulina y, al mismo tiempo, confieren importantes beneficios a nivel cardiovascular, renal y en insuficiencia cardíaca. Los tratamientos combinados que se centran en el control glucémico temprano y sostenido son opciones prometedoras para el control de la diabetes. Dado que la terapia con insulina sigue siendo fundamental, la metformina y los agentes no insulínicos, como GLP-1 RA y SGLT-2i, ofrecen opciones convincentes. En particular, tratamientos novedosos e interesantes como el agonista dual GLP-1/polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) son prometedores para reducir sustancialmente la hemoglobina glicosilada y el peso corporal. La farmacoterapia en la diabetes está en constante cambio y en investigación, para ajustar los varios tratamientos disponibles a cada paciente individual. Se necesita investigación para caracterizar en profundidad los medicamentos actualmente disponibles, su efectividad y eficacia, el impacto en los órganos diana y los efectos secundarios. Este esfuerzo colectivo permitirá la personalización de estrategias de tratamiento.

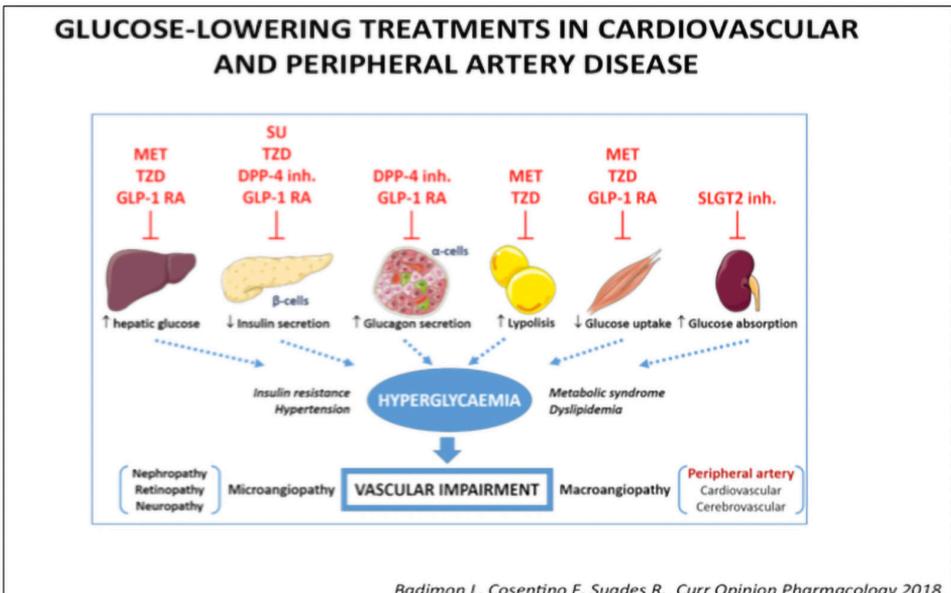


Figura 13. Hipoglucemiantes en la DM

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1RA) son fármacos bien establecidos para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (DT2). Además del control glucémico, los GLP-1RA tienen otros efectos beneficiosos. Actúan uniéndose a los receptores GLP-1, que están ampliamente distribuidos en el organismo, incluidos los cardiomiocitos y vasos sanguíneos. En la última década, se han realizado varios ensayos clínicos con GLP-1RA con finalidad de demostrar efectos a nivel de presentación de eventos cardiovascular mayores como objetivo terapéutico (CVOT). Los CVOT demostraron principalmente la seguridad cardiovascular y la tolerabilidad de diferentes GLP-1RA pero también mostraron beneficios cardiovasculares de fármacos específicos. Los CVOT han demostrado que los agonistas del receptor de GLP-1 reducen los MACE en pacientes con DT2 en comparación con placebo. Además, tienen un impacto positivo en varios factores de riesgo cardiovascular como la obesidad al promover la pérdida de peso, sangre presión arterial y niveles de lípidos en sangre. Además, estimulan el endotelio para producir óxido nítrico, reduce el estrés oxidativo y tiene efectos antiaterogénicos y efectos antiinflamatorios. Se ha demostrado su impacto positivo en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal en comparación con placebo.

Los estudios realizados son alentadores en términos de múltiples efectos positivos los GLP-1RA, sin embargo estos fármacos presentan efectos secundarios gastrointestinales que hay que investigar. Se necesita más investigación para comprender todo su potencial, sus efectos adversos y todos los detalles de su mecanismo de acción, lo que permitirá dirigir con precisión la indicaciones terapéuticas y determinar su uso óptimo en la práctica clínica.

Los inhibidores de SGLT-2 (SGLT2-i) disminuyen la reabsorción de glucosa y aumentan la excreción de glucosa mediante una inhibición selectiva de SGLT-2. La glucosuria produce una disminución de los niveles de glucosa en plasma y un mejor control glucémico medido por HbA1c en pacientes diabéticos. Este efecto depende del nivel de glucosa en plasma, pero es independiente de la función de las células β y de la sensibilidad a la insulina. Por tanto, el riesgo de hipoglucemia y disminución del efecto debido a un fallo secundario de la función de las células β es limitado. La eficacia de los SGLT2-is depende de una tasa de filtración glomerular (TFG) normal o casi normal. Por lo tanto, al disminuir la TFG, el efecto de SGLT2-is sobre el metabolismo de la glucosa disminuye. A niveles de TFG inferiores a 30 ml/min, el efecto sobre la glucosuria es insignificante. En general, los SGLT2-is no se recomiendan a niveles de TFG inferiores a 45 ml/min. El primer SGLT2-i descubierto fue la florizina, un flavonoide natural que se encuentra principalmente en la corteza de los manzanos. La florizina se estudió original-

mente como un posible fármaco candidato, pero se abandonó debido a su baja biodisponibilidad y falta de selectividad con respecto a la inhibición de SGLT-1 y SGLT-2. Hay varios diferentes SGLT2-i selectivos disponibles actualmente en Europa y producen aumentos dosis dependientes de la glucosuria tanto en sujetos sanos como en pacientes con diabetes.

La diabetes es un problema de salud pública de preocupación mundial como enfermedad crónica que sigue siendo incurable y se acompaña de muchas complicaciones, como enfermedad ocular y disfunción emocional-cognitiva, además de las enfermedades cardiovasculares que son la primera causa de muerte en enfermos diabéticos. Además, el tratamiento de la diabetes es caro debido a la necesidad crónica de tratamiento. Al mismo tiempo, debido a la gran base demográfica, la prevalencia de la diabetes aumentará a medida que el proceso de envejecimiento de la población siga acelerándose. En base a esto, los esfuerzos para investigar mejor la patofisiología y buscar varios objetivos potenciales para el desarrollo de fármacos han sido continuos. Actualmente, los nuevos fármacos GLP-1RA han demostrado efectos adelgazantes, hipoglucemiantes e inhibidores de enfermedad cardiovascular, y, como fármaco de acción prolongada, se puede inyectar una vez a la semana. Además, existen otros, como los SGLT-2i, Inhibidores de DPP-4, agonistas de GK y agonistas duales del receptor de GLP-1/GIP. En última instancia, las diferencias individuales, la diversidad de patogénesis y la resistencia a los medicamentos tiene una influencia significativa en los resultados obtenidos. Diferentes pacientes pueden tener diferentes fenotipos subyacentes en su diabetes y los medicamentos dirigidos a un objetivo determinado pueden no ser adecuados para todos. Por ejemplo, la metformina no es adecuada para pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción renal. Por lo tanto, una profundización en el estudio de la patogénesis de la diabetes es una tarea larga ha requerido y que requiere persistencia. La comprensión de la patogénesis, especialmente de las moléculas clave, proteínas, y vías de señalización sigue siendo esencial. Las lesiones complejas y lesiones celulares causadas por la diabetes pueden comprometer otras funciones fisiológicas y a procesos, que comprometan complicaciones de diversa gravedad. Por tanto, futuros estudios deben incorporar los cambios en la -ómica de las células lesionadas y las vías metabólicas específicas que se afectan.

VI.a. Obesidad

La obesidad es un importante problema de salud pública que a menudo relacionada con la DM2, también tiene riesgos para la salud como la hipertensión, la hiperlipemia, el síndrome metabólico, accidente cerebrovascular, asma y cáncer. Es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo causadas por diversos factores hormonales y genéticos, una dieta poco saludable y la falta de actividad física. La farmacoterapia en la obesidad ha sido complicada y se han tenido pocos éxitos farmacológicos que se han dirigido a reducir el aumento de peso causado por la ingesta excesiva de calorías y la baja actividad física (Figura 14). Los más modernos actúan inhibiendo la absorción de grasas de la dieta o estimulando la secreción de hormonas que regulan la saciedad. Estos medicamentos incluyen inhibidores de la lipasa y agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1).

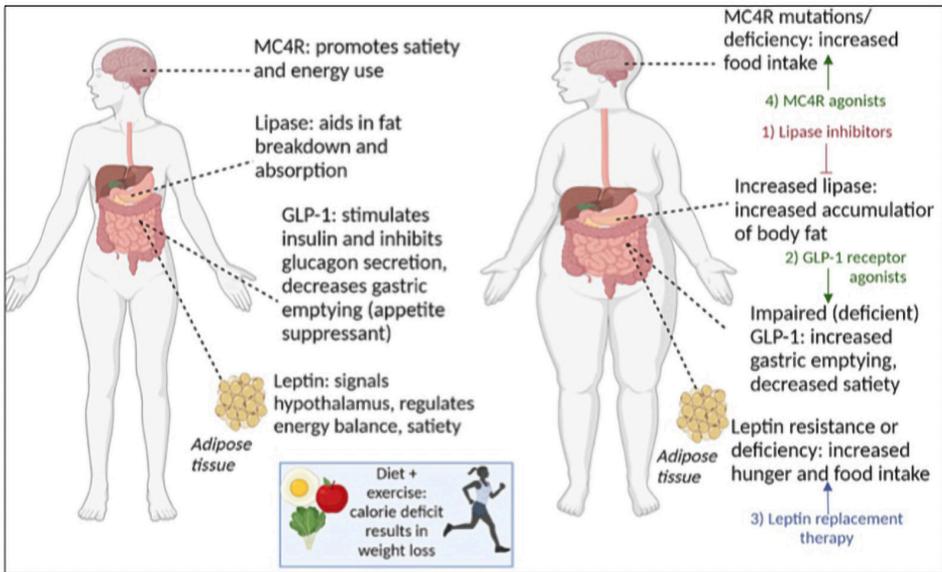


Figura 14. Desarrollo de fármacos para reducir la obesidad (Tomada de Brandfon S y cols. 2022)

Para tratar obesidad debida a problemas genéticos se han desarrollado terapias dirigidas a los receptores de leptina y melanocortina-4 (MC4R), que pretenden restaurar la función normal de los receptores de leptina o melanocortina-4 que regulan el equilibrio energético y apetito. Los análogos de la leptina y los agonistas de MC4R son terapias novedosas que se dirigen a las causas genéticas u hormonales de obesidad.

VI.b. Insuficiencia cardiaca

Los inhibidores del cotransportador 2 de glucosa sódica (SGLT2-i) (también conocidos como ‘gliflozinas’) representan una piedra angular para tratar la diabetes mellitus. Además, ensayos clínicos aleatorios recientes han demostrado importantes efectos cardioprotectores de las gliflozinas, independientemente de la presencia de diabetes. Estos resultados han abierto avances terapéuticos en el área de la insuficiencia cardiaca, un área con escaso arsenal terapéutico con anterioridad. Los resultados han sido muy favorables en insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada y reducida en varios ensayos clínicos, ampliando el escenario terapéutico de los inhibidores de SGLT2, abriendo, al mismo tiempo, nuevos desafíos. Además, hallazgos preclínicos recientes han evidenciado efectos fuera del objetivo del inhibidor de SGLT2.

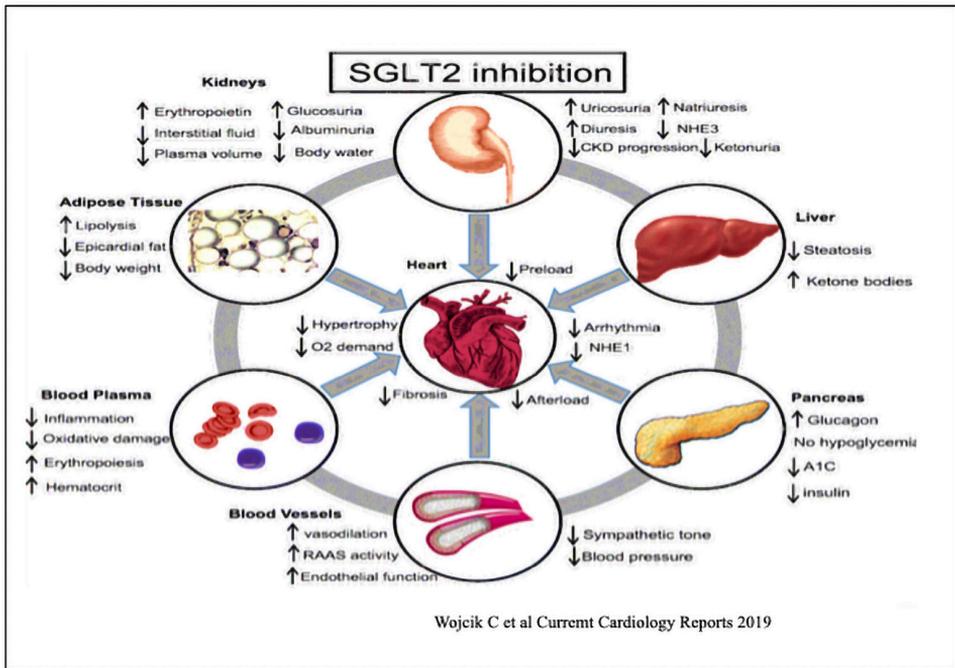


Figura 15. Efectos pleiotropicos de los SGLT2-i

En realidad, los mecanismos de acción de los SGLT2i aún no se conocen completamente, pero los resultados obtenidos sobre calidad de vida, parámetros bioquímicos, y eco-cardiográficos en pacientes con insuficiencia cardíaca son significativo beneficiosos e implican varios mecanismos fisiopatológicos (Figura 15). Además, son bien tolerados, tienen muy pocos efectos secundarios y no se requiere titulación. Las contraindicaciones son pocas y la enfermedad renal crónica podría convertirse en una contraindicación (sólo para eGFR < 25 ml/min/1,73 mq) pero, por el contrario, la terapia con SGLT2i debe ser recomendada en pacientes con insuficiencia cardíaca por su efecto nefroprotector.

La insuficiencia cardíaca es una afección clínica compleja, multifactorial y progresiva que afecta 64,3 millones de personas en todo el mundo, con un fuerte impacto en términos de morbilidad, mortalidad y costes para la salud pública. Las guías para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca de la Sociedad Europea de Cardiología han introducido los SGLT2-i ya como tratamiento de primera línea para la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida con el fin de reducir las hospitalizaciones y la mortalidad también para pacientes no diabéticos.

VII. HIPERTENSION ARTERIAL Y SU CONTROL

A pesar de la importante contribución de la hipertensión a la carga mundial de morbilidad cardiovascular, el control de la hipertensión sigue siendo deficiente en todo el mundo. La reducción de la presión arterial se asocia con una disminución significativa del riesgo de sufrir episodios clínicos cardiovasculares. Teniendo en cuenta esta necesidad médica, se están desarrollando varios fármacos antihipertensivos nuevos con nuevos mecanismos de acción.

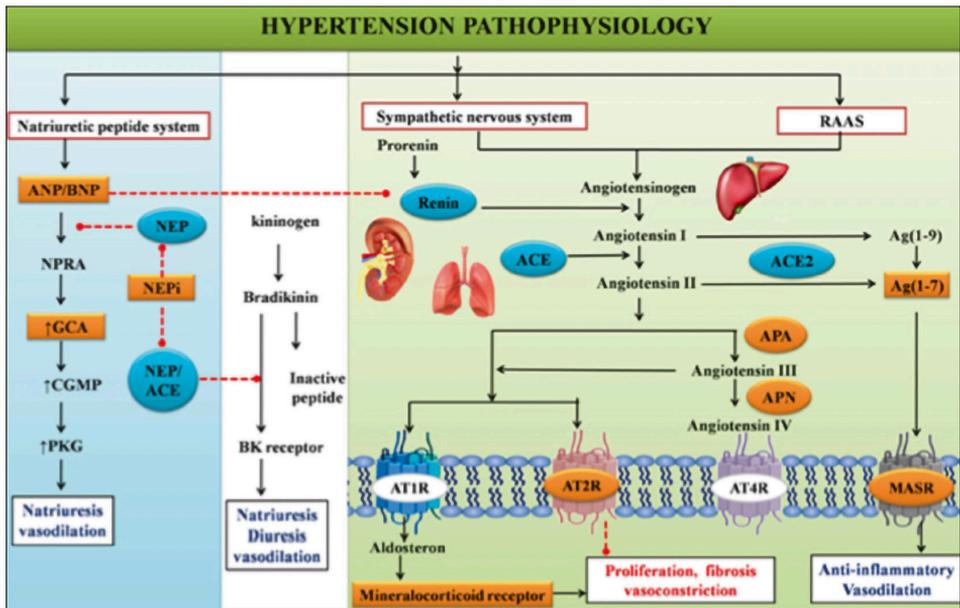


Figura 16. Componentes del sistema RAAS implicados en la fisiopatología de la hipertensión. Los nuevos objetivos emergentes con propiedades vasodilatadoras están en amarillo, los enzimas se indican en azul y la línea roja punteada indica inhibición. Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), receptor de angiotensina tipo 1 (AT1R), receptor de angiotensina tipo 2 (AT2R), receptor de angiotensina tipo 4 (AT4R), enzima convertidor de angiotensina (ACE), péptido natriurético atrial (ANP), péptido natriurético tipo B (ANP), receptor A del péptido natriurético (NPR-A), guanililciclase A (GCA), monofosfato de guanosina cíclico (cGMP), proteína quinasa G (PKG), neprilisina (NEP), inhibidor de neprilisina (NEPi), aminopeptidasa A (APA), aminopeptidasa N (APN). (Tomado de Ghatage T et al. 2021).

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es responsable de mantener la presión arterial y el tono vascular (Figura 16). Por lo tanto, la modulación del SRAA interfiere con los procesos celulares esenciales y provoca presión arte-

rial alta, estrés oxidativo, inflamación, fibrosis e hipertrofia. En consecuencia, estas condiciones causan complicaciones cardiovasculares y renales fatales. Por tanto, el objetivo principal del tratamiento de la hipertensión es disminuir o inhibir el SRAA hiperactivado. Los inhibidores del SRAA actualmente disponibles han demostrado ser eficaces para reducir la presión arterial; sin embargo, más allá de la hipertensión, no han logrado tratar la lesión del órgano diana. Además, los inhibidores del SRAA tienen algunos efectos adversos importantes, como hiperpotasemia e hipotensión. Estas lagunas en el tratamiento disponible para la hipertensión ha requerido una mayor investigación sobre el desarrollo de terapias seguras y eficaces. En la patofisiología de la hipertensión se ha demostrado que los péptidos natriuréticos desempeñan un papel beneficioso en el control de la presión arterial. La bradisinina y los péptidos natriuréticos son potentes vasodilatadores que ayudan a normalizar los efectos nocivos de la angiotensina-II. La angiotensina-II que es vasoconstrictora, a través del receptor AT1, conduce a efectos nocivos como fibrosis, secreción de aldosterona y retención de sodio-agua. Sin embargo, la Ang-II, a través del receptor AT2, contrarresta la acción del receptor AT1. Un nuevo eje protector más recientemente descrito ACE2/Ang(1-7)/MasR regula la presión arterial y contrarresta las acciones de la angiotensina-II. Por debajo de renina-angiotensina (RAAS,) los inhibidores de aminopeptidasa A (APA) y la amino-peptidasa N (APN) contribuyen a la acción antihipertensiva. De hecho el mecanismo de acción de los péptidos vasoactivos se produce a través de una variedad de receptores (AT1R, AT2R, BKR, NPR-A y MasR). La investigación actual se centra en la combinación de tratamientos existentes y con otros más nuevos que neutralicen la acción mediada por el receptor AT1 del péptido Ang-II. Los estudios preclínicos de agentes terapéuticos basados y no basados en péptidos demuestran su notable impacto en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares en modelos animales.

Los fármacos se han dirigido a los sistemas renina angiotensina clásico y contra-regulador (Figura 17). La activación de la vía RAS clásica aumenta la presión arterial y el daño a órganos diana, y esta vía es el objetivo de muchos fármacos antihipertensivos actualmente disponibles, incluidos los inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARBs). Se están evaluando en ensayos preclínicos y clínicos nuevos enfoques para la inhibición de RAS, incluidas vacunas dirigidas a la angiotensina II (Ang II) y al receptor de angiotensina II tipo 1 (AT1). Por el contrario, la activación de la vía contra-reguladora RAS descrita más recientemente disminuye la presión arterial y el daño a los órganos diana, y se están comenzando a desarrollar fármacos que activan esta vía como agentes antihipertensivos. Estos incluyen activadores ACE2, análogos de Ang (1 a 7), agonistas del receptor AT2, activado-

res peptídicos y no peptídicos del receptor Mas y alamandina complejada con ciclodextrina.

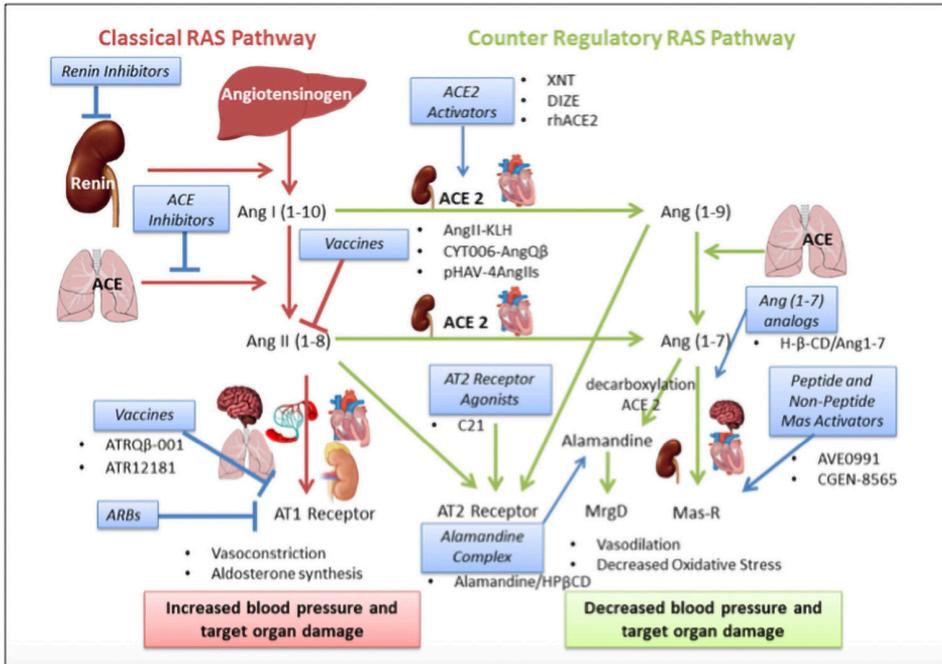


Figura 17. Fármacos antihipertensivos y sus dianas terapéuticas. Abreviaturas: RAS clásico, rojo; RAS contra regulador, verde; drogas, azul. ATR indica receptor AT1; MrgD, receptor acoplado a proteína G relacionado con Mas, miembro D; y rhACE2, ACE2 humana recombinante. (Oparil S et al 2017)

El control de la presión arterial implica terapias antihipertensivas que bloquean el sistema renina-angiotensina (RAS). Sin embargo, en ciertas condiciones podría ser inadecuado debido al llamado fenómeno de escape de RAS, provocado por la elevación compensatoria de renina tras el bloqueo de RAS. Recientemente, se ha propuesto como diana de tratamiento el angiotensinógeno hepático como un abordaje novedoso para bloquear la vía RAS y que podría evitar el fenómeno de escape de RAS. La eliminación del angiotensinógeno debería evitar una mayor generación de angiotensina incluso cuando aumente la renina. Se ha desarrollado un pequeño ARN de interferencia conjugado con ligando de N-acetilgalactosamina trivalente que se dirige específicamente a la degradación de los ácidos ribonucleicos mensajeros producidos por los hepatocitos de forma potente y específica, estrategia ya usada para producir fármacos hipolipemiantes como el inclisiran (ya

aprobado para uso clínico). Con esta estrategia podría contralarse la hipertensión con una terapia administrada 1 a 2 veces por año. Se han realizado ya diversos estudios experimentales con esta estrategia y también investigando la supresión de angiotensinogeno con oligonucleótidos antisentido. En este momento se está realizando el primer estudio en humanos con ARN de interferencia pequeño de angiotensinogeno.

Además hay un gran interés en desarrollar nuevos agentes antihipertensivos para la hipertensión resistente, con investigación en nuevas dianas terapéuticas que se bloqueen los principales mecanismos implicados. Sacubitril/valsartán se ha propuesto como de primera línea debido a su superioridad sobre los inhibidores del sistema renina angiotensina, y los inhibidores de SGLT2 que pueden reducir la PA en pacientes hipertensos difíciles de controlar con diabetes tipo 2. Además, inhibidores de la aminopeptidasa A (como fribastat) o inhibidores de endotelina (como apocientan) pueden ampliar las opciones terapéuticas para la hipertensión resistente mediante nuevos mecanismo de acción.

A principios de la década de 2000, se realizó un metanálisis pionero de 61 estudios prospectivos observacionales que incluyeron un millón de personas donde se demostró que una diferencia de 20 mmHg de mayor presión arterial sistólica se asocia con más del doble en la tasa de muerte por cardiopatía isquémica. La estrecha relación entre los niveles de presión arterial y la enfermedad coronaria isquémica se observaba en un amplio espectro de niveles de presión arterial, a partir de 120/80 mmHg, y era constante para todas las décadas de edad (de 50 a 90 años) y en ambos sexos. Más recientemente, un gran metanálisis de 123 estudios que involucraron a 613,815 sujetos mostró que por cada reducción de 10 mmHg en la presión arterial sistólica el riesgo de sufrir episodios cardiovasculares mayores(MACE), infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y la mortalidad global se redujo en un 20%, 17%, 27%, 28% y 13%, respectivamente. Estas reducciones fueron consistentes entre grupos con diferentes niveles de riesgo cardiovascular basal estimado y además se mantuvieron en los grupos con niveles de referencia más bajos de presión arterial sistólica, incluidos niveles <130 mmHg.

Un metanálisis realizado con datos a nivel de participante individual, que incluyó 344.716 participantes de 48 ensayos clínicos aleatorios investigó el efecto de la reducción farmacológica de la presión arterial en relación con los niveles iniciales de PA sistólica y demostró que la reducción de la PA sistólica en 5 mmHg se asoció con una disminución del 10% riesgo de eventos cardiovasculares mayores tanto en pacientes con como sin enfermedad cardiovascular previa. Los accidente cerebro-

vasculares, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica y las muertes cardiovasculares se redujeron en un 13%, 13%, 8% y 5%, respectivamente.

VII.a. Efectos en órganos diana

La estrategia “cuanto más bajo, mejor” en el manejo de enfermedades asociadas a la hipertensión se apoya también en datos del seguimiento de 3 años del ensayo SPRINT en el que se realizó una reducción intensiva de la PA tratamiento (PA sistólica <120 mmHg) produjo una significativa reducción del 27% del resultado primario compuesto (muerte por causas cardiovasculares, insuficiencia cardíaca aguda descompensada, ictus, miocardio infarto y otros síndromes coronarios agudos) en comparación con el estándar objetivo del tratamiento (PA sistólica, <140 mmHg).

Entre los mecanismos fisiopatológicos a través de los cuales la reducción de la PA ejerce beneficios cardiovasculares, están la mejora funcional del sistema endotelial y remodelación de las arterias de resistencia que va relacionado con la reducción de la inflamación y el aumento de mediadores de la relajación vascular. Además, un control eficaz de la PA puede reducir eventos cardiovasculares en pacientes con hipertrofia del ventrículo izquierdo e insuficiencia cardíaca con preservación de la fracción de eyección como consecuencia de la mejora de disfunción microvascular cardíaca.

Estrategias terapéuticas futuras, consistentes en la combinación de los clásicos inhibidores del sistema renina-angiotensina con otros agentes que potencialmente estimulen el eje ACE-2/Ang(1-7)/MasR, la inhibición dual con neprilisina, estimulación de la guanilil ciclasa A soluble, activación dual de péptidos biespecífica, antioxidantes, antagonistas no-esteroideos de receptor mineralocorticoide e inhibidores de la aminopeptidasa A o inhibidores de endotelina podría representar enfoques farmacológicos de precisión atractivos en el tratamiento de la hipertensión para preservar la función endotelial, mejorar la circulación coronaria intramiocárdica y prevenir o mitigar la progresión de la hipertrofia del ventrículo izquierdo, que conlleve una reducción de la remodelación vascular, de la vulnerabilidad de la placa aterosclerótica y del riesgo de isquemia aguda de miocardio.

Las evidencias de los efectos beneficiosos producidos en los órganos diana al alcanzar objetivos de presión arterial lo más bajos posibles en pacientes hipertensos ha producido un cambio de paradigma en el desarrollo del tratamiento de las enfermedades cardiovasculares (Figura 18). Antes de estos recientes hallazgos en el manejo de la hipertensión, el desarrollo de medicamentos antihipertensivos había alcanzado un estancamiento, pero actualmente hay un resurgir en la investigación de

este campo, con las píldoras que combinan dosis fijas de fármacos, polipíldoras y los nuevos agentes terapéuticos que ofrecen soluciones para poder realizar una farmacología de precisión. La investigación en nuevos fármacos y “vacunas” son opciones para tratamientos en el futuro cercano y representan un medio para cerrar la brecha entre los nuevos objetivos más estrictos de presión arterial y las actuales tasas subóptimas de consecución de los objetivos terapéuticos; además, el papel potencial de la modificación de la microbiota intestinal para mejorar el control de la presión arterial se está igualmente investigando. Dado que la disbiosis intestinal no solo conduce a hipertensión sino que también causa daño directo a órganos diana, los prebióticos y probióticos podrían representar una estrategia potencial para prevenir o reducir el desarrollo de hipertensión y contribuir al control de la PA.

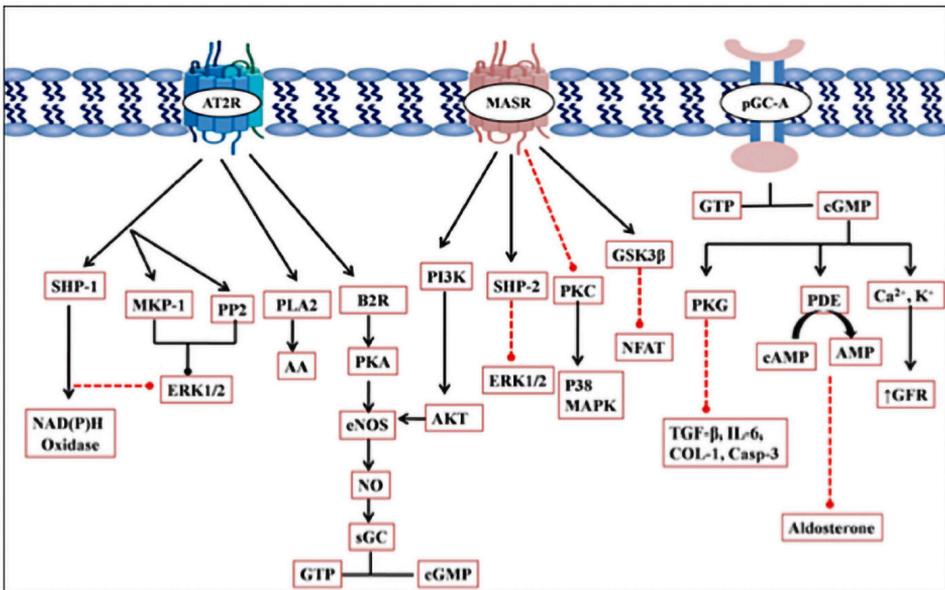


Figura 18. Vías de investigación para diseño de fármacos en la hipertensión para prevenir el daño a los órganos diana. Abreviaturas: AT2R, MasR y vías mediadas por el receptor pGC-A. SHP-1, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa), proteína quinasa fosfatasa-1 activada por mitógenos (MKP-1, MAPK), proteína fosfatasa 2 (PP2), extracelular proteína quinasa (ERK1/2), fosfolipasa A2 (PLA2), ácido araquidónico (AA), receptor de bradicinina (B2R), proteína quinasa A (PKA), endotelial óxido nítrico sintasa (eNOS), fosfatidilinositol 3-quinasa/ proteína quinasa B (PI3K/AKT), proteína quinasa C (PKC), glucógeno sintasa quinasa 3 beta (GSK3β), factor nuclear de células T activadas (NFAT), trifosfato de guanosina (GTP), factor de crecimiento transformante beta (TGFB), interleucina 6 (IL-6), caspasa-3 (Casp-3), colágeno tipo I (Col-1), Proteína Quinasa G (PKG), Fosfodiesterasa (PDE), Adenosina monofosfato (AMP), tasa de filtración glomerular (GFR). (Tomado de Ghatage T et al. 2021).

Los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) no esteroideos a base de dihidropiridina, los inhibidores duales del receptor de angiotensina II-neprilisina (valsartán con sacubitrilo), los inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (iSGLT2) y los estimuladores de la guanilato ciclasa soluble son clases de agentes farmacológicos que tienen distintos mecanismos de acción y se ha demostrado que son eficaces para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares e insuficiencia cardíaca. Estos medicamentos se pueden usar solos o en combinación con otros medicamentos antihipertensivos. Entre ellos, los iSGLT2 y valsartán con sacubitril ofrecen nuevas vías para reducir la mortalidad por ECV. Los iSGLT2 tienen un efecto de leve a moderado sobre la reducción de la PA con un efecto favorable sobre la hemodinámica cardiovascular y renal y se ha demostrado que producen una reducción significativa en la incidencia de eventos adversos graves (como monoterapia o terapia complementaria) en comparación con los controles (placebo o tratamiento sin iSGLT2). La mayoría de los participantes en estos estudios tenían hipertensión al inicio del estudio y estaban recibiendo terapia antihipertensiva, incluidos bloqueadores del sistema renina-angiotensina. La combinación de valsartán con sacubitrilo también reduce la presión arterial a corto plazo y ha demostrado reducción de la mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardíaca con una fracción de eyección reducida.

VIII. INHIBICIÓN DE PLAQUETAS-FÁRMACOS ANTITROMBÓTICOS

La aterosclerosis y los procesos trombóticos asociados a la rotura o ulceración de placas vulnerables son la principal causa de presentación eventos cardiovasculares clínicos que incluyen los síndromes coronarios, cerebrovasculares isquémicos y arteriales periféricos (Figura 19). Las lipoproteínas de baja densidad (LDL), diabetes e hipertensión mal controlados desempeñan un papel clave en la patogénesis del proceso aterotrombótico.

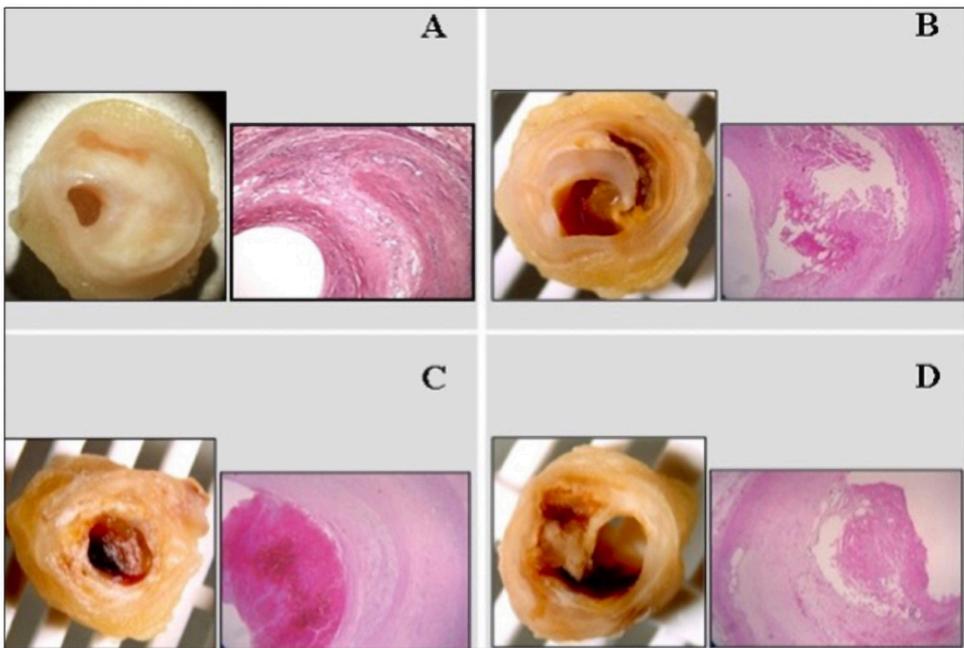


Figura 19. Arterias coronarias humanas con diferentes tipos de lesión aterosclerótica y superposición de trombos. Tomado de Subirana T.... Badimon L.... Bayes de Luna A AHJ 2011

La terapia antitrombótica representa un indispensable componente del manejo de pacientes con infarto de miocardio con elevación segmento ST (SCACEST) sometidos a intervención coronaria percutánea primaria o en pacientes con eventos coronarios agudos en tratamiento médico. El avance de las terapias antitrombóticas, que han evolucionado junto con los avances en los dispositivos intervencionistas y el refinamiento de las técnicas de intervención han contribuido al pro-

nunciado descenso de la mortalidad y morbilidad en los pacientes con SCACEST. La optimización de las terapias antitrombóticas existentes ha permitido evidenciar lagunas que necesitan solución y también el desarrollo de nuevos agentes con mejores perfiles de seguridad y eficacia.

Hasta la fecha, el tratamiento antiplaquetar con inhibidores de P2Y12 representa el eje central del tratamiento antitrombótico y se recomienda para el tratamiento de SCACEST. Sin embargo, debido a sus limitaciones farmacodinámicas, se reserva el uso de clopidogrel para pacientes en quienes el uso de inhibidores P2Y12 más potentes (es decir, ticagrelor y prasugrel) está contraindicado, y generalmente se prefiere en pacientes con indicación de anticoagulación oral crónica. El desarrollo de la terapia antitrombótica ha contribuido a la reducción de las complicaciones isquémicas y mortalidad en pacientes con SCACEST sometidos a ICP primaria. Pero el uso de terapia antitrombótica debe equilibrar la disminución de las complicaciones isquémicas con el riesgo de sangrado periprocedimiento.

Desafortunadamente, este equilibrio ha demostrado ser un desafío, ya que los fármacos que reducen las complicaciones isquémicas, a menudo aumentan la tasa de sangrado simultáneamente. Las complicaciones hemorrágicas en pacientes con SCACEST tienen un mal pronóstico, con aumento en mortalidad, infarto recurrente y trombosis del stent.

Curiosamente, hay una superposición en las características de los pacientes y los factores de riesgo, tanto para complicaciones isquémicas como hemorrágicas, subrayando la complejidad en la búsqueda de un antitrombótico adaptado al paciente. La búsqueda de nuevos agentes antitrombóticos con perfiles isquémicos y de seguridad más favorables está siendo un área de gran investigación (Figura 20). Una investigación que se centra no sólo en el bloqueo de los receptores de la superficie de las plaquetas sino también en interrumpir/bloquear diferentes vías de señalización implicadas en su activación. Algunas de las nuevas moléculas aún no han avanzado al ámbito clínico debido a las dificultades en el desarrollo o a problemas asociados con sangrados inesperado.

Entre los que han avanzado hacia fases de desarrollo clínico podemos encontrar un inhibidor de P2Y12 (ACT-246475 o selatogrel), un inhibidor de GpIIb/IIIa (RUC-4) y un inhibidor de la señalización PAR1 (PZ-128). En un segundo nivel con datos experimentales en humanos y nuevo mecanismo de acción, pero aún no en desarrollo clínico tenemos ML355, que bloquea Akt, PI3K y Erk1/2, pero no la fosforilación de p38, Syk o PLC γ 2 en plaquetas activadas.

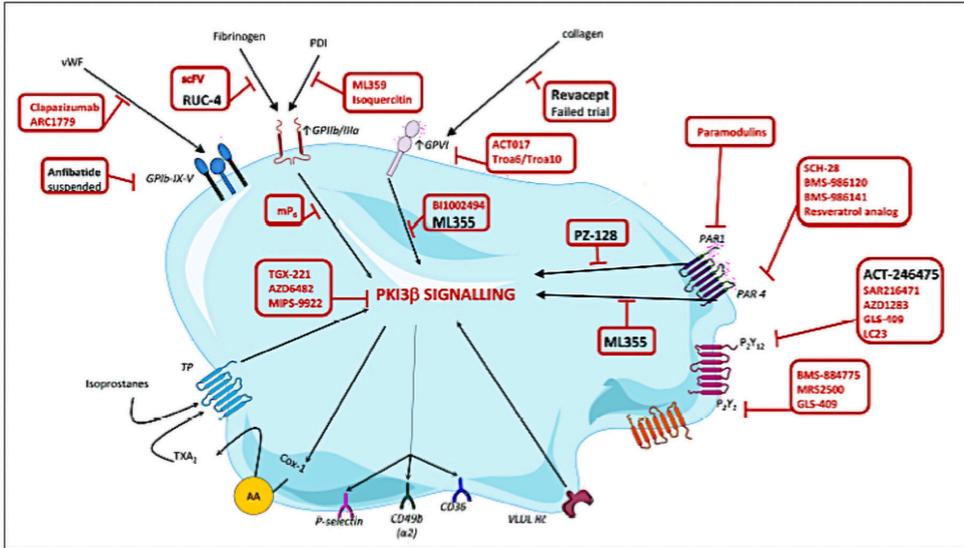


Figura 20. Dianas y nuevas moléculas inhibidoras de plaquetas. Representadas en rojo, nuevas moléculas en desarrollo frente a los receptores plaquetarios o vías de señalización indicados. Representadas en negro aquellas nuevas moléculas que han alcanzado el desarrollo clínico. **A nivel GPIIb/IIIa:** los anticuerpos de fragmento variable de cadena sencilla (scFv) se dirigen específicamente a la configuración de alta afinidad del receptor GPIIb/IIIa; RUC-4, interfiere con la unión del fibrinógeno y el cambio conformacional del receptor del estado de baja al estado de alta afinidad; mP6 es un péptido con motivo ExE miristoilado, que bloquea la señalización de afuera hacia adentro del receptor GPIIb/IIIa; Isoquercetina y ML359 son dos moléculas que inhiben la enzima proteína disulfuro isomerasa (PDI). **A nivel de GPVI:** Revacept se une es un inhibidor de la interacción GPVI-colágeno unión al colágeno expuesto en los sitios de ruptura de la placa; ACT017, un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado tiene una alta afinidad por GPVI y una fuerte eficacia inhibidora; los péptidos Troa6 y Troa10 antagonizan específicamente el receptor GPVI. BI1002494 es inhibidor de Syk de señalización aguas abajo. **A nivel de PAR:** las paramodulinas se dirigen al sitio citoplasmático de PAR 1, inhibiendo así la señalización por fosfatidilinosito-3-quinasa-b (PI3Kb); PZ-128, es una peptidina que se dirige al aspecto intracelular del receptor PAR-1; BMS-986120 y BMS-986141, son inhibidores específicos del receptor PAR-4; SCH-28, es un análogo sintético de heparina de pequeño peso molecular que inhibe PAR-4 bloqueando el exosite-II de trombina. **A nivel de GPIb-IX-V:** ARC1779 y caplacizumab, se unen al dominio vWF-A1; la anfibatida es un derivado de la serpiente, veneno que bloquea la interacción de GPIb y vWF (el ensayo se suspendió). **A nivel de P2Y12 y P2Y1:** BMS-884775 y MRS2500 son ambos inhibidores del receptor P2Y1; GLS-409 es un inhibidor de P2Y1 y P2Y12, mientras que ACT-246475, SAR216471 y AZD1283 son inhibidores selectivos de P2Y12. **A nivel de señalización:** TGX-221, AZD-6482 y MIPS-9922 son inhibidores específicos de la vía de señalización PI3Kb; ML355 es un inhibidor de 12(S)-lipoxigenasa (12-LOX) que interfiere con las vías de señalización de PAR-4, GPVI y FcγR1a. (Tomado de Vogel RF, Badimon L et al 2022).

Es posible que estos nuevos agentes proporcionen una solución a las limitaciones presentes asociados a los antitrombóticos actualmente disponibles.

La terapia antiplaquetaria que ha de iniciarse rápidamente, consiste en aspirina y un potente Inhibidor de P2Y12, y la terapia anticoagulante con heparina no fraccionada representan el pilar del tratamiento del STEMI. Varios otros agentes antitrombóticos, cada uno con sus características particulares, perfil riesgo-beneficio, incluidos GPI, intravenosos P2Y12 inhibidores e inhibidores directos de trombina están completando el arsenal actual de terapias antitrombóticas. A pesar de todos los avances, la terapia antitrombótica contemporánea se caracteriza por dos grandes inconvenientes: el retraso en la aparición del efecto antiplaquetario de los agentes orales y el mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas.

Este riesgo sigue siendo el talón de Aquiles de la terapia antitrombótica. La identificación de pacientes de “alto riesgo” sigue siendo un desafío, debido a la gran similitud de factores de riesgo tanto para isquémica como para complicaciones hemorrágicas. Esto subraya la importancia de uso meticuloso y dosificación adecuada de los fármacos antiplaquetarios.

Nosotros hemos publicado recientemente (Vilahur G et al EHJ 2024 In Press) un estudio sobre un nuevo fármaco antiplaquetar, un dominio soluble recombinante humano del CD39L3, denominado AZD3366, con el que hemos demostrado experimentalmente que administrado en conjunto con ticagrelor, alcanza efectos beneficiosos superiores en cardioprotección a los conseguidos con el ticagrelor solo. Es un estudio realizado en un modelo preclínico de SCACEST mediante análisis por resonancia magnética cardíaca, histopatología y biología molecular y celular.

IX. EPILOGO

Las muertes por enfermedades cardiovasculares aumentaron a nivel mundial de 12,1 millones en 1990 a 20,5 millones en 2021, según un nuevo informe de la Federación Mundial del Corazón (WHF) emitido en 2023. Las enfermedades cardiovasculares fueron la principal causa de muerte en todo el mundo en 2021. El informe destaca que la hipertensión, el colesterol LDL elevado, la diabetes, la contaminación del aire y el consumo de tabaco se encuentran entre los principales contribuyentes a las muertes por enfermedades cardiovasculares. En general, un hallazgo clave es que los factores de riesgo varían entre regiones, por lo que es vital que los países sean conscientes de su perfil de riesgo.

En la figura 21 pueden observarse, según la base de datos de IHME Global Burden of Disease, las causas de muerte a nivel global en 2019 y en donde como media apuntan que 50,850 personas mueren por causas cardiovasculares cada día.

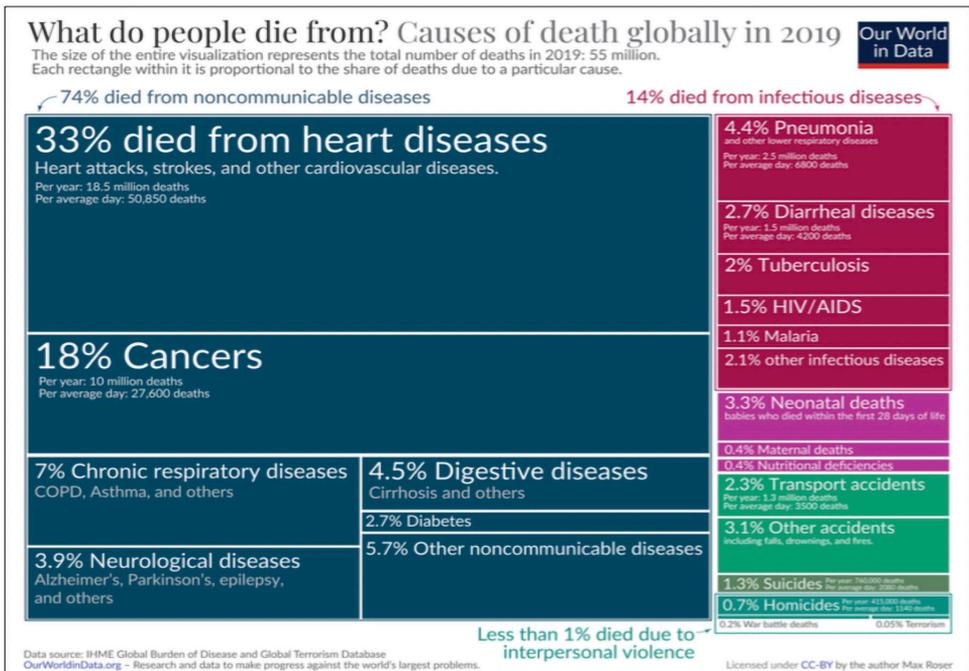


Figura 21 Causas globales de muerte en 2019.

En la Union Europea y EEUU las tasas decrecientes en mortalidad para hombres y mujeres que se redujeron de los años 70 a la primera década de este siglo, sufrieron un repunte que está aún creciendo (Figura 22).

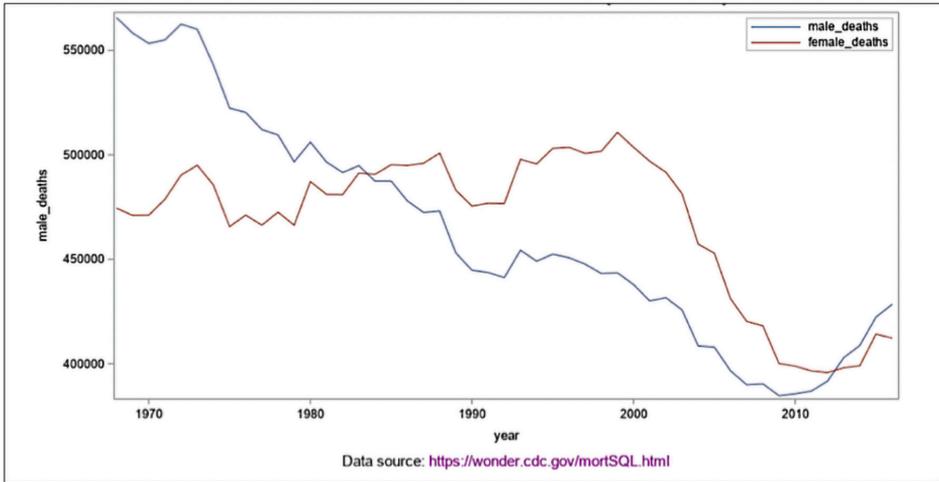


Figura 22. Tendencias en mortalidad cardiovascular en EEUU.

Estos datos contrastan con la baja innovación que se registra en la farmacología cardiovascular aprobada por la Agencia Europea del Medicamento en los últimos años. En 2023 se aprobó un solo fármaco (mavacamten, para el tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva, abril de 2023). Esta es la primera aprobación de un nuevo medicamento por parte de la Unión Europea (UE) y es uno de los muy pocos que han llegado al mercado en los últimos años. En 2023, se concedieron nuevas indicaciones o ampliaciones de indicaciones para los productos comercializados: tadalafilo (hipertensión arterial pulmonar), dapagliflozina (insuficiencia cardíaca) y sacubitrilo/valsartán (insuficiencia cardíaca en niños). También se emitieron nuevos dictámenes positivos sobre genéricos para dapagliflozina, dabigatrán y espirolactona.

En el año anterior, 2022, no hubo nuevos medicamentos cardiovasculares recomendados aprobados para su comercialización de entre las 89 recomendaciones positivas de autorización de EMA, incluyendo 41 que consistían en nuevos compuestos activos. Lo mismo ocurrió en 2020.

En 2021, entre 92 opiniones positivas, solo 3 fármacos cardiovasculares fueron aprobados: Kerendia finerenona (enfermedad renal crónica asociada con dia-

betes tipo 2 en adultos); Vazkepa icosapent etil (para la dislipidemia); y Verquvo vericiguat (para insuficiencia cardíaca sintomática crónica).

Esta escasez de innovación en enfermedades cardiovasculares durante estos últimos años, contrasta marcadamente con otras enfermedades como el cáncer para el que numerosas nuevas sustancias activas son aprobadas cada año. Múltiples causas sustentan esta brecha, incluidos los diseños de ensayos clínicos, vías de aprobación y medidas de eficacia, frecuentemente basadas en criterios surrogados de valoración (objetivos intermedios sustitutivos) que son aceptados en los ensayos en oncología y en ensayos con fármacos huérfanos. Para los fármacos cardiovasculares se requiere demostración de objetivos de eficacia con reducción de eventos mayores (MACE) para lograr aprobación y por tanto requiere un elevado número de pacientes y son extremadamente caros de llevar a cabo.

Esta situación mejoraría llevando a cabo ensayos clínicos más precisos en pacientes bien caracterizados a nivel genético, molecular y fisiopatológico que permitieran observar eficacia con un menor número de pacientes y medir una eficacia basada en biomarcadores bioquímicos y de imagen que informaran de su valor clínico y terapéutico.

La medicina de precisión usa la información de los genes o las proteínas de una persona con el fin de prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad. Como las enfermedades cardiovasculares y su supervivencia son resultantes de la convergencia entre aspectos biológicos, sociales y culturales, la medicina de precisión tiene un enorme potencial para avanzar en el conocimiento y manejo de la salud y de las enfermedades cardiovasculares humanas, así como para generar evidencia científica necesaria para aplicarla a la práctica clínica diaria y a la salud pública.

La farmacoterapia de precisión que ha de incluir el uso de la monitorización terapéutica de fármacos, la evaluación de las funciones metabólicas del paciente, la genómica y las exposiciones ambientales-estilo de vida y análisis de características únicas del paciente o de la enfermedad deberá guiar la selección de fármacos. Las aplicaciones clínicas de la farmacoterapia de precisión serán muy extensas y ya lo serán si solo se centran, en principio, en el campo emergente de la farmacogenómica clínica. Estos son campos que están evolucionando rápidamente y que necesitan de equipos de trabajo multidisciplinarios y que sentarán las bases de ese conocimiento más exhaustivo del paciente para racionalizar su tratamiento con mayor precisión.

X. REFERENCIAS DE INTERÉS

Antman EM, Loscalzo J. Precision medicine in cardiology. *Nat Rev Cardiol.* 2016 Oct;13(10):591-602.

Anyaegbunam UA, More P, Fontaine JF, Cate VT, Bauer K, Distler U, Araldi E, Bindila L, Wild P, Andrade-Navarro MA. A Systematic Review of Lipid-Focused Cardiovascular Disease Research: Trends and Opportunities. *Curr Issues Mol Biol.* 2023;45:9904-9916.

Badimón L, Gemma Vilahur V and Padró T. Lipoproteins, Platelets, and Atherothrombosis. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:1161-78

Badimon L, Hernández Vera R, Vilahur G. Atherothrombotic risk in obesity. *Hamostaseologie.* 2013;33:259-68.

Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *Journal of Internal Medicine.* 2014; 276: 618–632.

Badimon L, Bugiardini R, Cenko E, Cubedo J, Dorobantu M, Duncker DJ, Estruch R, Milicic D, Tousoulis D, Vasiljevic Z, Vilahur G, de Wit C, Koller A. Position paper of the European Society of Cardiology-working group of coronary pathophysiology and microcirculation: obesity and heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38:1951-1958.

Badimon L, Vilahur G. Atherosclerosis and thrombosis. Chapter 36,447-457. *The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiovascular Care.* Third Ed. Tubaro and Vranckx. 2021

Badimon L, Mendieta G, Vilahur G. Statins revisited: therapeutic applications beyond lipid lowering? *Eur Heart J.* 2023; 44:2332-2334.

Benincasa G, Suades R, Padró T, Badimon L, Napoli C. Bioinformatic platforms for clinical stratification of natural history of atherosclerotic cardiovascular diseases. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2023;9:758-769.

Brandfon S, Eylon A, Khanna D, et al. Advances in Anti-obesity Pharmacotherapy: Current Treatments, Emerging Therapies, and Challenges. *Cureus* 2023; 15(10): e46623.

Catapano AL. Emerging therapies in dyslipidaemias. *Vascular Pharmacology* 2023; 153: 107229.

Chiorescu R.M, Lazar R.-D, Ruda A, Buda A.P, Chiorescu S, Mocan M, Blendea D. Current Insights and Future Directions in the Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Int. J. Mol. Sci* 2024, 25, 440.

Cordero A, Fernández Olmo R, Badimon L, Santos-Gallego CG, Castellano JM, Fácila L, Rodríguez-Manero M, Bonanad C, Vilahur G, Escribano D, Badimon JJ, González-Juanatey JR. The efficacy of intensive lipid-lowering therapies on the reduction of LDLc and of major cardiovascular events. *J Clin Lipidol.* 2023;17:602-611.

Damask A, Steg PG, Schwartz GG, Szarek M, Hagström E, Badimon L, Chapman MJ, Boileau C, Tsimikas S, Ginsberg HN, Banerjee P, Manvelian G, Pordy R, Hess S, Overton JD, Lotta LA, Yancopoulos GD, Abecasis GR, Baras A, Paulding C; Regeneron Genetics Center and the ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Patients With High Genome-Wide Polygenic Risk Scores for Coronary Artery Disease May Receive Greater Clinical Benefit From Alirocumab Treatment in the ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Circulation* 2020; 25:624-636.

ESC/EAS 2019 Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal* 2020; 41: 111-188.

ESC 2021 Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* 2021; 42: 3227-3337.

ESC 2023 Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *European Heart Journal* 2023; 44: 3720–3826.

ESC 2023 Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *European Heart Journal* (2023) 44, 4043–4140

Ferhatbegović L, Mršić D, Macić-Džanković A. The benefits of GLP1 receptors in cardiovascular diseases. *Front Clin Diabetes Healthc.* 2023;4:1293926.

Ghatage T, Goyal SG, Dhar A, Bhat A. Novel therapeutics for the treatment of hypertension and its associated complications: peptide- and nonpeptide-based strategies. *Hypertens Res.* 2021; 44: 740-755

Hicks JK, Aquilante CL, Dunnenberger HM, Gammal RS, Funk RS, Aitken SL, Bright DR, Coons JC, Dotson KM, Elder CT, Groff LT, Lee JC. Precision Pharmacotherapy: Integrating Pharmacogenomics into Clinical Pharmacy Practice. *J Am Coll Clin Pharm.* 2019;2(3):303-313.

Kohan AB. Apolipoprotein C-III: a potent modulator of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015;22(2):119-25.

Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, Tokgözoğlu L, Lewis EF. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):56.

Masenga SK and Kirabo A. Hypertensive heart disease: risk factors, complications and mechanisms. *Front. Cardiovasc. Med.* 2023;10:1205475.

Mazzieri A, Basta G, Calafiore R and Luca G (2023) GLP-1 RAs and SGLT2i: two antidiabetic agents associated with immune and inflammation modulatory properties through the common AMPK pathway. *Front. Immunol.* 14:1163288.

McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2021, 42: 3599–3726.

Mendieta G, Ben-Aicha S, Gutiérrez M, Casani L, Aržanauskaitė M, Carreras F, Sabate M, Badimon L, Vilahur G. Intravenous Statin Administration During Myocardial Infarction Compared With Oral Post-Infarct Administration. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:1386-1402.

Oparil S, Schmieder RE. New Approaches in the Treatment of Hypertension. *Circ Res.* 2015;116:1074-1095.

Padro T, Manfrini O, Bugiardini R, Cauty J, Cenko E, De Luca G, Duncker DJ, Eringa EC, Koller A, Tousoulis D, Trifunovic D, Vavlukis M, de Wit C, Badimon L. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on ‘coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease’. *Cardiovasc Res.* 2020;116:741-755.

Pistelli L, Parisi F, Correale M, Cocuzza F, Campanella F, de Ferrari T, Crea P, De Sarro R, La Cognata O, Ceratti S, Recupero T, Ruocco G, Palazzuoli A, Imbalzano

E, Dattilo G. Gliflozins: From Antidiabetic Drugs to Cornerstone in Heart Failure Therapy-A Boost to Their Utilization and Multidisciplinary Approach in the Management of Heart Failure. *J Clin Med.* 2023;12(1):379.

Roder ME. Major adverse cardiovascular event reduction with GLP-1 and SGLT2 agents: evidence and clinical potential. *Therapeutic Advances in Chronic Disease* 2018; 9(1) 33–50.

Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu LS, Badimon L, Dumanski SM, Gulati M, Hess CN, Holven KB, Kavousi M, Kayıkçıoğlu M, Lutgens E, Michos ED, Prescott E, Stock JK, Tybjaerg-Hansen A, Wermer MJH, Benn M. Women, lipids, and atherosclerotic cardiovascular disease: a call to action from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2023;44(39):4157-4173.

Rosenson RS, Goonewardena SN. The Residual Risk Odyssey: From LDL to Lp(a). *J Am Coll Cardiol.* 2021 Aug 3;78(5):434-436.

Sibony WR, Segev O, Dor S, Raz I. Drug Therapies for Diabetes. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 17147.

Su, J.; Luo, Y.; Hu, S.; Tang, L.; Ouyang, S. Advances in Research on Type 2 Diabetes Mellitus Targets and Therapeutic Agents. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 13381.

Suades R, Cosentino F, Badimon L. Glucose-lowering treatment in cardiovascular and peripheral artery disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2018;39:86-98.

Subirana MT, Juan-Babot JO, Puig T, Lucena J, Rico A, Salguero M, Borondo JC, Ordóñez J, Arimany J, Vázquez R, Badimon L, Thiene G, de Luna AB. Specific characteristics of sudden death in a mediterranean Spanish population. *Am J Cardiol.* 2011;107(4):622-7.

Szymański P, Bossano Prescott EI, Weidinger F. The first European Union approval of a new medicine to treat cardiovascular diseases in 2023: why is it important to collaborate with the European Medicines Agency? *Eur Heart J,* 2024; 45: 7-9

Tokgözoğlu L, Libby P. The dawn of a new era of targeted lipid-lowering therapies. *Eur Heart J.* 2022 Sep 7;43(34):3198-3208.

Vogel RF, Delewi R, Badimon L, Angiolillo DJ, Vlachojannis GJ. Current Status and Future Direction of Antithrombotic Therapy for Patients with STEMI Undergoing Primary PCI. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2022, 23(9), 297-301.

Wojcik C, Warden BA. Mechanisms and Evidence for Heart Failure Benefits from SGLT2 Inhibitors. *Curr Cardiol Rep.* 2019 Sep 14;21(10):130.

Wojtasinska A, Kucmierz J, Tokarek J, Dybiec J, Rodzen A, Młynarska E, Rysz, J, Franczyk B. New Insights into Cardiovascular Diseases Treatment Based on Molecular Targets. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24:16735.

World Heart Report 2023: Confronting the World's Number One Killer. Geneva, Switzerland. *World Heart Federation.* 2023.

Ye D, Cruz-López EO, Tu HC, Zlatev I, Danser AHJ. Targeting Angiotensinogen With *N*-Acetylgalactosamine-Conjugated Small Interfering RNA to Reduce Blood Pressure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2023;43:2256-2264.

**CONTESTACIÓN DEL
EXCMO. SR. DON JUAN TAMARGO MENÉNDEZ**

*“Fortuna est quae fit cum praeparatio
in occasionem incidit”*

“Suerte es lo que sucede cuando la preparación
se encuentra con la oportunidad”

LUCIUS ANNAEUS SENECA
Córdoba, 4 a.C.-Roma, 65 d.C.

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia
Excmas. y Excmos. Sras. y Sres. Académicos
Dignísimas Autoridades
Familia de la Profesora Lina Badimón,
Señoras y Señores

Quiero que mis primeras palabras sean de agradecimiento al Presidente y a la Junta Directiva de la Real Academia Nacional de Farmacia por el haberme conferido el honor de participar en la toma de posesión de una nueva Académica Numeraria, la Prof^ª. Lina Badimón Maestro. En este acto, el más solemne de cuantos celebra nuestra Corporación, es tradición centenaria que el Académico designado haga una breve reseña biográfica y exponga los méritos académicos y científicos más relevantes de la nueva Académica, conteste a su discurso de ingreso y se encargue de darle la bienvenida a Real Academia Nacional de Farmacia. Es para mí un honor y un privilegio presentar ante este auditorio a una investigadora excepcional a quien conozco, respeto y admiro desde hace años y, lo más importante, que me ha distinguido con su amistad a lo largo de los años.

El nacimiento de una investigadora

La Prof^ª. Lina Badimón Maestro nació en Barcelona. En contacto perenne con sus raíces, está orgullosa de su tierra y de su familia. En su discurso recuerda con cariño a sus padres afirmando “que fueron los que imprimieron en mi la cultura del esfuerzo y el mensaje claro y rotundo de que no hay riqueza mayor que el conocimiento” y añade “no dudaron en privarse de lo que fuere necesario para educar y estimular en mí y en mi hermano, la curiosidad por aprender y el deseo por saber”.

La Prof^ª. Badimón se licenció en 1975 en la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Barcelona. Nada más acabar la licenciatura, se integró como Becario predoctoral del Patronato Juan de la Cierva, en el Centro Mixto de Investigación y Desarrollo, CSIC-Universidad Central de Barcelona. En 1979 alcanzó el

grado de Doctor y el de Graduada en Sanidad en dicha Universidad y entre 1979 y 1981 fue becaria postdoctoral en el mencionado Centro Mixto de Investigación y Desarrollo. En este Centro empezó a trabajar bajo la dirección del Dr. Carlos Alonso Villaverde Grote, quien investigaba las características del sistema fibrinolítico, sus inhibidores (p.ej. urokinasa y heparina). Los primeros trabajos de la Prof^ª. Badimón se publicaron entre 1978 y 1981 en los Archivos de Farmacología y Toxicología, revista de la que yo formaba parte de su Comité Editorial y quiero señalar en aquel grupo trabajaba el Prof. Juan José Badimón Maestro, su hermano, quien desde 2015 fue nombrado Académico de Honor de esta Corporación. Nuestra nueva Académica reconoce el Dr. Villaverde fue su primer mentor; el segundo fue el Prof. Valentín Fuster. Como la propia Académica reconoce “a ellos debo mis logros iniciales y mi acertada elección de los caminos seguidos. Su reconocimiento y apoyo durante las diferentes fases de mi evolución profesional fue un elemento primordial al hacerme creer en mis propias posibilidades y hacerme valiente y decidida”.

En 1981 cruza el Atlántico y entre 1981-1983 fue Becaria Postdoctoral Fulbright en la División de Enfermedad Cardiovascular en la Clínica Mayo de Rochester, Minnesota. En 1983 y siguiendo las indicaciones del Prof. Fuster, se traslada a la Facultad de Medicina de la Universidad de la Ciudad de Nueva York adscrita al Hospital Monte Sinaí, donde la Prof^ª. Badimón ocupa sucesivamente los siguientes cargos académicos: Profesor Adjunto de Medicina (1983-1987), Profesor Agregado (1988-1991) y directora del Laboratorio de investigación básica en Cardiología (1983 y 1991). Además, entre 1992-1994 fue Consultora de la Unidad Cardíaca del Massachusetts General Hospital y Profesor de Medicina en la Facultad de Medicina en la Universidad de Harvard, en Boston.

Vuelve a España y se integra en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (SCIC), alcanzando la categoría de Profesora de Investigación. Y quiero mencionar que formé parte del Tribunal que juzgó el acceso de la Prof^ª. Badimón a dicha plaza.

Funda y dirige el Centro de Investigación Cardiovascular, Centro Mixto entre el CSIC y el Institut Català de Ciències Cardiovasculars (ICCC) de Barcelona, ubicado en el Hospital de la Santa Cruz y San Pablo de Barcelona vinculado a la Universidad Autónoma de Barcelona (2005-2018), que posteriormente pasa a integrarse en el Instituto de Investigación del Hospital. Es, además, Coordinadora del Programa de Relaciones Internacionales del CIBER-Cardiovascular y directora de la Cátedra de Investigación Cardiovascular conjunta entre la Universidad Autónoma de Barcelona y la Fundació d'Investigació Cardiovascular, “Lecturer Adjunt Associate Professor” de Medicina-Cardiología en la Facultad Icahn de Medicina en el

Monte Sinaí de Nueva York (USA) y *Visiting Professor* en la Universidad Metropolitana de Manchester, Inglaterra y en la Universidad Paris East-Creteil, Francia.

La Prof^a. Badimón cuenta en su haber una intensa actividad docente, habiendo dirigido un elevado número de cursos de doctorado y participado en numerosos cursos de especialización y titulaciones en diversas universidades españolas y extranjeras. A lo que añadido, los numerosos investigadores que se han formado bajo su dirección y magisterio.

La producción científica

La actividad científica de la Prof^a. Badimón se ha centrado en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos (genéticos, vasculares, cardíacos o sistémicos) y las vías de señalización implicadas en la génesis y progresión de los fenómenos aterotrombóticos arteriales y venosos y sus complicaciones coronarias, cerebrovasculares y periféricas, que representan la primera causa de morbimortalidad en los países occidentales. Es evidente que un mejor conocimiento de dichos mecanismos es el primer paso para identificar nuevas dianas terapéuticas.

Afirma nuestra Académica: “he liderado distintos grupos de investigación, departamentos y centros de investigación durante mi carrera, y aprendí la necesidad de diseñar programas estratégicos para conseguir los objetivos propuestos y encontrar nuevas oportunidades”. Y bien que lo ha conseguido. Fruto de su trabajo son los más de 670 trabajos publicados en las revistas del área de conocimiento cardiovascular más importantes y que aparecen reflejados en el Journal Citation Report, entre los que se incluyen más de 250 editoriales, artículos de revisión y capítulos de libros. El gran impacto de dichos trabajos sobre la comunidad científica queda confirmado por las más de 75.800 citaciones recibidas y un índice H de 104 (ISI-web). Además, ha dirigido 49 Tesis Doctorales y es autora de 11 Patentes de invención, debiendo reseñar que 5 de ellas están licenciadas a Estados Unidos, Europa, Japón e incluso una en China.

Toda esta frenética actividad científica exige conseguir fondos y quiero mencionar que la Prof^a. Badimón ha sido investigadora principal en proyectos de investigación obtenidos convocatorias nacionales competitivas del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades y entidades privadas, a lo que debo añadir que desde 2010 ha participado y/o participa en 9 proyectos financiados por la Comunidad Europea. En resumen, estamos ante una investigadora con un Curriculum excelente y con una capacidad de trabajo admirable. Un ejemplo para todos.

El reconocimiento internacional

Un investigador es reconocido no por el número de trabajos, sino por el impacto que su actividad investigadora ha tenido en la sociedad y ello se mide por las invitaciones a reuniones internacionales de prestigio, por los cargos que ocupa en Instituciones Científicas o en Comités Editoriales de las revistas más prestigiosas en su área de conocimiento y por las distinciones que la sociedad le otorga. Analizaré estas facetas.

1. Participación en reuniones científicas. A lo largo de su carrera la Prof^a. Badimón ha sido invitada a impartir más de 600 Conferencias y de 700 Ponencias reuniones científicas nacionales e internacionales (más del 60%) de su especialidad.
2. Puestos ocupados en Sociedades Científicas. La Prof^a. Badimón ha sido Presidenta de Sociedad Española de Arteriosclerosis-SEA (1996-2000) y de la Sociedad Europea de Investigación Clínica-ESCI (2000-2002), miembro del Comité Ejecutivo de la “European Society of Atherosclerosis” (2000-2002) y Vicepresidenta de la Sociedad Española de Cardiología-SEC (2013-2015) y de Asuntos Científicos de la Sociedad Europea de Cardiología-ESC (2016-2018). Desde el año 2000 hasta la fecha, ha sido sucesivamente Presidenta de tres Grupos de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología: de Trombosis (2002-2004), de Ciencias Cardiovasculares Básicas (2014-2026) y de Fisiopatología Coronaria y Microcirculación (2012-2014), Presidenta del Comité de Defensa (Advocacy Committee) y miembro de la Junta Directiva.
3. Presencia en Comités Editorial. En la actualidad, la Prof^a. Badimón es Editora Ejecutiva del *European Heart Journal* y Editora de la sección Investigación básica traslacional del *Journal of the American College of Cardiology* (las dos revistas de mayor impacto en el área cardiovascular). Forma también parte del Comité Editorial de revistas tan prestigiosas como *Atherosclerosis*, *Nature Reviews Cardiology*, *Cardiovascular Drugs and Therapy*, *Cardiovascular Research*, *Frontiers in Pharmacology* y *Thrombosis and Haemostasis*.
4. Participación en Paneles de Evaluación de la Actividad Investigadora. Además de participar en la revisión de proyectos autonómicos, nacionales e internacionales, la Prof^a. Badimón participa como experta del sistema de revisión de Proyectos de la Agencia Nacional de Investigación de Francia (ANR) el Instituto Nacional de Salud e Investigaciones Médicas (INSERM) y la Fondation Recherche Médicale (FRM) de Francia, las National Science Foundations de Israel, Suiza y Polonia, la Academy of Finland, la Nether-

lands Organization for Health Research and Development y la British Heart Foundation. También ha sido Miembro del Comité de Evaluación del Biomedical and Health Research Programme del Consejo Europeo de Investigación (2015-2020). Forma parte de los comités científicos asesor de instituciones tan prestigiosas como el Berlin Institute of Health Scientific (del que ha sido elegida Presidenta de su Consejo Científico Asesor, Alemania), del Instituto de Medicina Molecular de Rangueil (I2MR) de Toulouse y la Universidad de Burdeos (Francia), del Cardiovascular Programme del Instituto Karolinska (Suiza), del Centro Cardiologico Monzino y del Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCs) de Milán (Italia), del Instituto Ludwig Boltzmann para la Investigación Cardiovascular de Viena (Austria) y del Departamento de Ciencias Cardiovasculares de la Universidad de Lovaina (Bélgica).

5. Premios y distinciones. A lo largo de su dilatada y exitosa trayectoria profesional, la Prof^a. Badimón ha recibido numerosos Premios y distinciones, entre los que destacaría:
 - Es Académica Numeraria de las Reales Academias de Farmacia y de Medicina de Cataluña y Doctor Honoris Causa por la Carol Davila University de Medicina y Farmacia de Rumania (2015) y la Universidad de Córdoba en España (2022).
 - Ha recibido el Premio “Narcis Monturiol” (1993), que distingue a las personas que han contribuido de manera destacada al progreso científico y tecnológico, los Premios Nacionales de Investigación Biomédica Preclínica Fundación Lilly (2008) y el Premio Rey Jaime I (2014) y los Premios Henry N. Neufeld de la Sociedad Internacional de Farmacoterapia Cardiovascular (ISCP, 2028), de Investigación de la Sociedad Europea de Patología (2023), de la Sociedad Interamericana de Cardiología a su carrea científica (2023) y el William Harvey Lecture Award de la Sociedad Europea de Cardiología (2023). Además, ha recibido la “Creu de Sant Jordi”, máximo galardón personal que otorga la Generalitat de Catalunya (2004) y la Medalla Albert Struyvenberg de la Sociedad Europea de Investigación Clínica (2010)
 - Es “Fellow” del “Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology Council” y del “Basic Cardiovascular Science Council” de la American Heart Association y de la Sociedad Europea de Cardiología (FESC); “Distinguished Fellow” de la Internacional Society of Atherosclerosis y Miembro de Honor de las Sociedades Españolas de Arteriosclerosis y de Hipertensión, de la Sociedad Rumana de Hipertensión, de la Sociedad Húngara de Cardiología y de la Sociedad Peruana de Cardiología.

La persona

El paso de los años me ha permitido constatar su bonhomía, inteligencia, sólida formación, capacidad de trabajo, excelencia científica y dotes organizativas. Todos los que conocemos a la Prof^a. Badimón reconocemos que es una persona vitalista, de trato afable, con una sonrisa desbordante y una gran conversadora. Estamos ante una trabajadora infatigable e incansable en su actividad diaria, que valora la cultura del esfuerzo, muy seria en su trabajo, concienzuda en sus planteamientos, exigente consigo misma y con los que la rodean, con una mente analítica que le permite ver antes que otros los pros/contras de las propuestas científicas y que sabe muy bien cuál es el horizonte y las metas que debe alcanzar. Su diplomacia e innata virtud de experimentar empatía le ha permitido establecer relaciones con múltiples investigadores e Instituciones a lo largo de estos años. A todo lo anterior añadiría su continuado papel de maestra que ha formado a múltiples investigadores. Todo lo anterior se resume en una frase de la Prof^a. Badimón: “he liderado grupos, departamentos y centros de investigación durante mi carrera y he aprendido de la necesidad de diseñar programas estratégicos para conseguir objetivos de éxito y de seguir aprendiendo en el avance del proceso estratégico para encontrar nuevas oportunidades. El camino ha sido largo, pero con objetivos claros y con grandes ilusiones, retos y también satisfacciones”.

El discurso: La farmacología en la era de la medicina de precisión: farmacoterapia en enfermedad cardiovascular

La Prof^a. Badimón ha querido que su discurso de ingreso en la RANF versara sobre fármacos y utiliza como lema una frase de Lucius Annaeus Seneca “*No nos atrevemos a muchas cosas porque son difíciles, pero son difíciles porque no nos atrevemos a hacerlas*”, Este es el reto de cualquier investigador.

En primer lugar, analiza las nuevas formas de ver y practicar la medicina y el cuidado del paciente, basadas en un mejor conocimiento de la patofisiología y la aplicación de nuevas metodologías para el diseño y producción de fármacos cardiovasculares. Aborda el concepto de medicina de precisión, un enfoque emergente para la prevención y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares que tiene en cuenta la variabilidad genética individual, el medio ambiente y el estilo de vida de cada paciente. Pero para practicar esta medicina es necesaria una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, identificar nuevos marcadores (no epifenómenos) que puedan ser utilizados en el diagnóstico/pronóstico de la enfermedad, el manejo de nuevas tecnologías genéticas y ómicas (que nos permiten transitar del genotipo y fenotipo al endotipo), el mode-

lado de enfermedades “in silico”, la aplicación de la biología de sistemas, la utilización del “paciente virtual”, disponer de registros nacionales médicos electrónicos y aplicar las técnicas de inteligencia artificial. A ello añadiría los cambios en el diseño de los ensayos clínicos, potenciando los adaptativos y pragmáticos. También menciona que el desarrollo de nuevos fármacos sería más rápido y eficaz y menos costoso si los ensayos clínicos se realizaran en grupos más reducidos de pacientes bien caracterizados a nivel genético, molecular y fisiopatológico, permitiendo analizar su seguridad y eficacia utilizando biomarcadores bioquímicos y de imagen. Todo ello implica cambios importantes con respecto a lo que hacemos en la actualidad pero, aunque los cambios nos parezcan lejanos, están ya apuntado en el horizonte.

Pero la Prof^a. Badimón añade que la medicina de precisión requiere una farmacología de precisión, es decir, la utilización del fármaco más apropiado (seguro y eficaz), a la dosis adecuada en el momento más adecuado y en el paciente más idóneo. Ello permitiría evitar gran variabilidad interindividual en la respuesta a los fármacos que actualmente constatan prescriptores y pacientes. Creo que ya estamos asistiendo a este cambio con el desarrollo de fármacos biológicos (anticuerpos mono/policlonales, proteínas recombinantes o de fusión) y terapias basadas en ARN mensajero (oligonucleótidos antisentido-OAS, ARN de interferencia de pequeño tamaño-siRNA, ARNm nativo) más específicos y selectivos que los fármacos clásicos obtenidos por la química de síntesis.

Tras señalar que las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el mundo y que la aterosclerosis es la causa subyacente en la mayoría de ellas, la Prof^a. Badimón describe con maestría los múltiples factores que regulan su desarrollo y progresión y los avances farmacológicos más recientes dirigidos al control de los principales factores de riesgo cardiovascular (FRCV), pues esta es la forma más eficaz de reducir la morbimortalidad cardiovascular.

Empieza su análisis desgranando los recientes avances en el tratamiento de las dislipidemias, desde los fármacos dirigidos a reducir los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [LDL-C: inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), ácido bempedoico] a los que reducen los de triglicéridos, los grandes olvidados durante años. Recuerda el importante papel de los estudios genéticos, que demostraron que pacientes con mutaciones de pérdida de función en dos genes que regulan la actividad de la lipoproteína lipasa [angiopoyetina 3 (*ANGPTL3*) y apolipoproteína(apo)C-III (*APOC3*)], presentaban niveles reducidos de triglicéridos y una reducción del 40% en el riesgo de cardiopatía isquémica. Ello ha permitido desarrollar inhibidores de la

apoC-III (volanesorsén) y de la síntesis de ANGPTL3 (evinacumab) a nivel hepático. Menciona el estudio REDUCE-IT, en el que el icosapento de etilo, una forma purificada del ácido eicosapentanoico, ha demostrado ser el único ácido graso omega-3 que reduce los eventos cardiovasculares en pacientes previamente tratados con estatinas en un 25% y nos recuerda que no disponíamos de fármacos efectivos para reducir la lipoproteína (a) hasta la reciente aparición del OAS pelacarsén y del siRNA olpasirán, que reducen hasta en un 80% los niveles de Lp(a).

La Prof^a. Badimón revisa también los recientes avances en el tratamiento de la diabetes mellitus, destaca 1) algunos agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagon (GLP-1 RA), que reducen la hemoglobina glicosilada (HbA1c), los eventos cardiovasculares mayores y diversos FRCV (presión arterial, lípidos plasmático, peso corporal) y mejoran la función renal. 2) Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa (SGLT-2I), que reducen los niveles de glucosa independiente de la función de las células β -pancreáticas y de la sensibilidad a la insulina y reducen la morbimortalidad en pacientes con diabetes, insuficiencia renal crónica e insuficiencia cardíaca independientemente de su fracción de eyección. 3) Los fármacos que bloquean múltiples vías de señalización (p.ej. tirzepatida).

Señala que tras años de sequía farmacológica, asistimos a un resurgir del tratamiento antihipertensivo, a través de nuevas formas de antagonizar el sistema renina-angiotensina aldosterona (estimular la vía ACE-2/Ang(1-7)/receptor Mas, antagonizar receptores AT2) y fármacos que inhiben la síntesis hepática del angiotensinógeno (zilebesirán, un siRNA unido de forma covalente a la *N*-acetilgalactosamina) que permite el control de la presión arterial durante, al menos 24 semanas, tras su administración subcutánea.

También aborda la aterosclerosis y los procesos trombóticos asociados a la rotura o ulceración de placas vulnerables, principal causa de eventos isquémicos coronarios, cerebrovasculares y arteriales periféricos. Nos recuerda el desafío clínico que conlleva su uso, puesto que la disminución de las complicaciones isquémicas se asocia indefectiblemente a un aumento simultáneo en el riesgo de sangrado, a lo que añade el retraso en la aparición del efecto de los agentes orales. Nuestra nueva Académica, que ha participado de forma muy activa en la búsqueda de nuevos fármacos antitrombóticos que actúan bloqueando los receptores de la superficie de las plaquetas y/o inhibiendo diferentes vías de señalización intracelular implicadas en su activación, nos recuerda los nuevos inhibidores de los receptores P2Y12 (selatogrel), GpIIb/IIIa (RUC-4) o PAR-1 (PZ-128), los inhibi-

dores de la 12-lipoxigenasa (ML355) o una nueva apirasa (ATP-difosfohidrolasa) recombinante soluble (AZD3366) que incrementa la hidrólisis de ATP/ADP y la síntesis de adenosina.

Finalmente, la Prof^a. Badimón nos habla del reposicionamiento de viejos fármacos basado en el conocimiento de su mecanismo de acción y características farmacológicas como una nueva forma de buscar nuevos usos o mejorar los existentes de fármacos ya comercializados (en muchos casos genéricos). Esta es una forma de desarrollar nuevos fármacos mucho más rápida, ya que su seguridad es conocida, y menos costosa para el sistema nacional de salud. La Prof^a. Badimón ha analizado las diferencias existentes entre las distintas estatinas (lipo/hidrofili- cidad, propiedades pleitrópicas y biodisponibilidad, unión a proteínas plasmáticas, distribución tisular) y llegó a la conclusión de que, en ocasiones, su falta de efectividad sería consecuencia de que a las dosis habituales no se alcanzan las concentraciones requeridas cuando se administran por vía oral. Esto le ha llevado a desarrollar una formulación intravenosa de atorvastatina modificada que administrada durante el infarto de miocardio limita el daño cardíaco, reduce el remodelado estructural y mejora la función cardíaca en mayor medida que cuando se administra por vía oral. Pero como afirma la Prof^a. Badimón para reposicionar fármacos “comprender la farmacología es clave en este proceso”.

En resumen, en su disertación nuestra Académica se ha revelado como una auténtica conocedora de las innovaciones aparecidas en los últimos años en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. Yo sólo he trazado un bosquejo, pero a buen seguro que Vds. lo podrán valorar en mejor medida acudiendo a las páginas del discurso escrito, al que les remito.

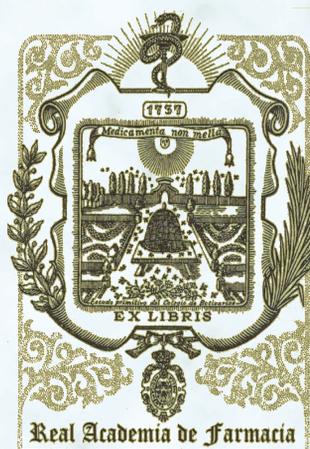
Epílogo

Excmos. Sras. y Sres. académicos, creo que esta breve semblanza en la que he pretendido dibujar a grandes rasgos la trayectoria científica, los méritos y la personalidad que concurren en nuestra nueva Académica les habrá permitido reconocer que estamos ante una persona e investigadora excepcional. Su actividad investigadora ha permitido profundizar en el conocimiento de los procesos aterotrombóticos, una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo, y contribuido a mejorar la calidad de vida del paciente cardiovascular. Por todo ello, hoy es un día de fiesta y de satisfacción para todos nosotros, pues se enriquece el patrimonio de la Real Academia Nacional de Farmacia al incorporar a un investigador de prestigio y una persona con carisma.

Para finalizar, Prof^ª. Badimón, querida Lina, quería en nombre de la Real Academia Nacional de Farmacia, darte una calurosa bienvenida a esta Institución, en la que convergen importantes maestros de la Farmacia española en un marco de libertad de pensamiento, cordialidad y respeto a las opiniones ajenas. Asumes hoy un compromiso con esta Institución, pero estoy seguro de que lo cumplirás con éxito, a la vez que enriquecerás nuestras actividades con tus aportaciones y buen hacer. Sólo me resta rendir un homenaje a tu familia. A tu marido, el Doctor Carlos Mendieta Fiter, Profesor de Periodoncia en la Universidad de Barcelona, de quien afirmas “ha dado alas a todas mis ilusiones, inquietudes y deseos”, y a tus hijos Juan Carlos y Guiomar, quienes han compartido tus inquietudes y alegrías y guardado ausencias.

En nombre de todos los académicos, deseo a la Prof^ª. Badimón una larga y fecunda permanencia entre nosotros en pro del desarrollo científico y la expansión de la cultura.

He dicho.



Real Academia de Farmacia



MINISTERIO
DE CIENCIA, INNOVACIÓN
Y UNIVERSIDADES