



EDITORIAL

Inhibición de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 en el tratamiento de la hipercolesterolemia



Inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in the treatment of hypercholesterolemia

Juan F. Ascaso

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario de Valencia, departamento de Medicina, Universitat de Valencia, INCLIVA, CIBERDEM, presidente de la Sociedad Española de Arteriosclerosis

Según datos de la Organización Mundial de la Salud, la enfermedad cardiovascular de origen isquémico o arteriosclerosis (ECVA) es la primera causa de muerte en el mundo y especialmente en los países desarrollados¹. La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial, en la que el depósito en el espacio subendotelial de las lipoproteínas que transportan apolipoproteína B y colesterol, principalmente las lipoproteínas de baja densidad (LDL), y los fenómenos inflamatorios y proliferativos que posteriormente se desarrollan son fundamentales en el desarrollo y en las manifestaciones clínicas de la ECVA. Por consiguiente, la aterosclerosis es una enfermedad «colesterol dependiente», iniciada por el depósito de colesterol en la íntima arterial².

La reducción de las concentraciones del colesterol de las LDL (cLDL) es el principal objetivo de las estrategias para prevenir o tratar la ECVA. El tratamiento con estatinas, inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa, capaces de reducir entre un 30-50% las concentraciones de cLDL, han demostrado beneficios en la reducción de la enfermedad cardiovascular y son consideradas por todas las sociedades científicas y todas las guías como el primer escalón terapéutico por su eficacia en la reducción de cLDL y el riesgo de ECVA, con una reducción de episodios cardiovasculares mayores de un 21% por cada 39 mg/dl de descenso en los valores de cLDL. Estos resultados son independientes del

valor basal de cLDL. Las estatinas tienen un perfil favorable de seguridad y de rentabilidad³. La asociación de estatinas a otros fármacos hipocolesterolemiantes como ezetimiba o resinas aumenta la reducción plasmática de cLDL y de la ECVA.

Sin embargo, una proporción significativa de pacientes es incapaz de tolerar las estatinas en la dosis necesaria para lograr el control de las concentraciones de cLDL y otro subgrupo de población, fundamentalmente con hipercolesterolemias genéticas, es parcialmente resistente a la acción de las estatinas⁴.

Por tanto, se han buscado nuevas formas de reducir el cLDL. El papel de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) en el metabolismo del colesterol fue reconocido al identificar 2 familias francesas con el fenotipo clínico de hipercolesterolemia familiar autosómica dominante y mutaciones en el gen PCSK9 que codificaba dicha proteína PCSK9, hasta ese momento no relacionada con el metabolismo del colesterol. El interés de esta proteína PCSK9 se inicia con el descubrimiento y el hallazgo de que es un gen altamente polimórfico⁵. Así, mutaciones con ganancia de función en el gen PCSK9 causan una nueva forma de hipercolesterolemia autosómica dominante, con disminución de los receptores LDL y, por ello, importante aumento de las concentraciones de cLDL y alto riesgo cardiovascular. Por otro lado, se observó que sujetos con mutaciones del gen PCSK9 que producían pérdida de función y por ello un aumento del número de receptores LDL cursaban con

Correo electrónico: ascaso@uv.es

reducción importante de las concentraciones plasmáticas de cLDL y del riesgo de ECVA⁶.

Por ello, se centraron los esfuerzos en esta nueva diana PCSK9 que interviene en el metabolismo celular de las LDL. La PCSK9 en plasma se une al receptor de LDL (RLDL) y tras la unión de las LDL circulantes al receptor de la membrana unido a PCSK9 se internaliza en la célula el complejo LDL-RLDL que llega a los lisosomas, liberando colesterol y degradando el RLDL cuando va unido a PCSK9⁷. En ausencia de PCSK9, el receptor de LDL tras su internalización no se degrada en los lisosomas y se transporta de nuevo a la membrana plasmática, donde se unirá a nuevas partículas de LDL que las internalizará y, por ello, disminuirán sus concentraciones plasmáticas.

Se han propuesto diversos enfoques farmacológicos para inhibir la función de la PCSK9 con el objetivo de obtener una disminución plasmática de cLDL y de la ECVA. En esta línea, se han desarrollado anticuerpos monoclonales que bloquean la PCSK9 en la circulación; otra vía investigada se basa en reducir la síntesis hepática de PCSK9 a través de micro-ARN u oligonucleótidos antisentido, y la tercera vía propuesta ha sido la inhibición de la producción de PCSK9 en el hepatocito⁸.

Anticuerpos humanos monoclonales anti-PCSK9

Actualmente, hay al menos 3 anticuerpos monoclonales que inhiben la actividad de PCSK9: evolocumab (AMG 145; Amgen), alirocumab (REGN727/SAR236553; Regeneron/Sanofi) y bococizumab (RN 316/PF-04950615; Pfizer). Otros en desarrollo son: LGT209 (Novartis), RG7652 (Roche/Genentech) y LY3015014 (Eli Lilly).

La utilización de PCSK9 con el objetivo de obtener una disminución plasmática de cLDL y de la ECVA en estudios en animales y en humanos han demostrado una buena tolerancia tras la administración por vía intravenosa y subcutánea, con una acción prolongada durante 2-4 semanas y capacidad para disminuir las concentraciones de cLDL un 60-70% comparado con el placebo, sin efectos significativos sobre el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y los triglicéridos, y con una reducción adicional del 65% en los sujetos a los que previamente se les administraban estatinas. Además, han demostrado una baja inmunogenicidad y sus principales efectos adversos se limitan a reacciones en el lugar de inyección y reacciones a la infusión⁹.

El conjunto de las acciones y los efectos de la administración de anticuerpos monoclonales inhibidores de PCSK9 podemos resumirlos con los datos de un metaanálisis publicado recientemente, que incluye 24 estudios aleatorizados de fase II y III con inhibidores de PCSK9 comparados con otros tratamientos no anticuerpos PCSK9 y engloba 10.159 pacientes con hipercolesterolemia. Se encontró una reducción añadida de cLDL del 47,5%, cambio estadísticamente significativo (intervalo de confianza [IC] de 95%: -69,6% a -25,4%). Se observó también una reducción de la mortalidad por todas las causas (odds ratio [OR] de 0,45 [IC del 95%, 0,23-0,86]) y de la mortalidad cardiovascular (OR 0,49 [IC del 95%, 0,26-0,93]). Los efectos adversos importantes no aumentaron con la administración de anticuerpos PCSK9,

considerándose seguros y efectivos para los adultos con dislipidemia. La importante limitación de este metaanálisis es que los estudios que incluye no estaban diseñados para ver eventos y hay que esperar el desarrollo de nuevos estudios que están en desarrollo¹⁰.

Respecto a los estudios específicamente diseñados para estudiar la capacidad de los inhibidores de la PCSK9 de reducir los episodios vasculares y ofrecer una evaluación de su seguridad a muy largo plazo, cabe destacar el estudio FOURIER en 27.500 sujetos con enfermedad cardiovascular establecida, en el que se comparan evolocumab y placebo¹¹, el estudio ODYSSEY OUTCOMES, con alirocumab, diseñado para estudiar eventos cardiovasculares en 18.000 sujetos que han presentado recientemente un síndrome coronario agudo¹², y otros estudios con bococizumab (SPIRE 1 y 2) que incluyen a más de 18.000 pacientes¹³. Todos ellos ofrecerán resultados sobre los aspectos de beneficio cardiovascular y seguridad a muy largo plazo, aunque habrá que esperar los primeros resultados entre 2017 y 2018.

Los anticuerpos anti-PCSK9 dan lugar a importantes reducciones del colesterol total, cLDL, apolipoproteína B y la lipoproteína (a) (Lp[a]). Estos descensos de las concentraciones de lípidos plasmáticos son dependientes de la dosis cuando se utilizan en monoterapia o asociados a otros hipolipidemiantes. En los diferentes estudios con evolocumab utilizando diferentes dosis por vía subcutánea o pauta bisemanal o mensual, se observó una disminución de cLDL dependiente de la dosis del 42 al 66% en el tratamiento bisemanal y del 42 al 50% con el tratamiento mensual, con una reducción significativa de Lp(a) entre el 18 y el 32%. Hay que destacar el estudio GAUSS (NCT01375764), que incluyó a 160 pacientes con intolerancia a las estatinas, en el que la reducción de cLDL fue de un 41-51% en los pacientes que recibieron evolocumab en monoterapia, del 63% en los que recibieron evolocumab más ezetimiba y solo del 14% en los tratados sólo con ezetimiba. La incidencia de eventos adversos fue similar en todos los grupos¹⁴.

La inhibición de PCSK9 asociada a dosis máxima de estatinas de alta potencia puede conseguir valores de cLDL por debajo de 25 mg/dl, aunque han surgido algunas preocupaciones en relación con la exposición a largo plazo de concentraciones muy bajas de cLDL con respecto al riesgo de complicaciones, como accidente cerebrovascular hemorrágico, cáncer, hipertensión, alteración de la función reproductiva y disfunción neurocognitiva. Pero en contra de esta línea de pensamiento, los individuos sanos homocigotos para mutaciones PCSK9 con pérdida de función tienen de por vida concentraciones de cLDL de 14 a 16 mg/dl y se mantienen sanos en todos los aspectos, incluyendo las funciones cognitivas y reproductora, lo que indica que la inhibición a largo plazo con anticuerpos anti-PCSK9 es probable que no tenga efectos secundarios^{15,16}.

Por todo ello, disponemos de un nuevo grupo de fármacos hipocolesterolemiantes potentes y bien tolerados, para completar las opciones terapéuticas en sujetos de alto o muy alto riesgo cardiovascular, especialmente con hipercolesterolemia genética, con ezetimiba o resinas, no consiguen llegar a los objetivos propuestos o en aquellos con intolerancia a estatinas y necesidad de disminuir las concentraciones de cLDL por su alto riesgo cardiovascular.

Conflicto de intereses

El autor ha recibido honorarios por conferencias y participación en recibidos honoríficos de Astra-Zeneca, MSD, Lilly, Novartis, Recordati, Esteve, Ferrer, Novonordisk, Danone, Praxis, Amgen y Sanofi.

Bibliografía

- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095–128.
- Ascaso JF, Carmena R. Importancia de la dislipidemia en la enfermedad cardiovascular: un punto de vista. *Clin Investig Arterioscler*. 2015;27:301–8.
- National Clinical Guideline Centre (UK). Lipid modification: Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014.
- Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;158:526–34.
- Wu NQ, Li JJ. PCSK9 gene mutations and low-density lipoprotein cholesterol. *Clin Chim Acta*. 2014;431:148–53.
- Tibolla G, Norata GD, Artali R, Meneghetti F, Catapano AL. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): From structure-function relation to therapeutic inhibition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21:835–43.
- Verbeek R, Stoekenbroek RM, Kees Hovingh G. PCSK9 inhibitors: Novel therapeutic agents for the treatment of hypercholesterolemia. *Eur J Pharmacology*. 2015;763:38–47.
- Lambert G, Sjouk B, Choque B, Kastelein JJ, Hovingh GK. The PCSK9 decade. *J Lipid Res*. 2012;53:2515–24.
- Catapano AL, Papadopoulos N. The safety of therapeutic monoclonal antibodies: Implications for cardiovascular disease and targeting the PCSK9 pathway. *Atherosclerosis*. 2013;228:18–28.
- Navarese EP, Kołodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia. A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163:40–51.
- Further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk (FOURIER). [consultado 9 Ene 2016]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01764633>
- ODYSSEY outcomes: Evaluation of cardiovascular outcomes after an acute coronary syndrome during treatment with alirocicab SAR236553 (REGN727). [consultado 10 Feb 2016]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01663402>
- The evaluation of PF-04950615 (RN316) in reducing the occurrence of major cardiovascular events in high risk subjects. [consultado Mar 2016]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01975389>
- Sullivan D, Olsson AG, Scott R, Kim JB, Xue A, GebSKI V, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: The GAUSS randomized trial. *JAMA*. 2012;308:2497–506.
- Hooper AJ, Marais AD, Tanyanyiwa DM, Burnett JR. The C679X mutation in PCSK9 is present and lowers blood cholesterol in a Southern African population. *Atherosclerosis*. 2007;193:445–8.
- Postmus I, Trompet S, de Craen AJ, Ford I, Stott DJ, Sattar N, et al. PCSK9 SNP rs11591147 is associated with low cholesterol levels but not with cognitive performance or noncardiovascular clinical events in an elderly population. *J Lipid Res*. 2013;54:561–6.