

Inhibidores de la PCSK9. Su futuro en el tratamiento de las dislipidemias

Juan Carlos Rivas

Director de la Sección Lípidos, Sanatorio Parque. Instituto Cardiovascular de Rosario, Santa Fé, Argentina.

INTRODUCCIÓN

A pesar del intensivo uso y los buenos resultados de la terapia con estatinas, muchos pacientes no llegan a alcanzar las metas en los niveles lipídicos, mientras que otros, simplemente, no toleran el tratamiento con estatinas. Además, recientes trabajos tales como el IMPROVE-IT mostraron que, en prevención secundaria, logrando niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoprotein cholesterol*, LDLc) menores a 50 mg/dl¹ se obtiene un menor riesgo relativo que niveles mayores, reafirmando que, en cuanto a los valores de LDLc, “cuanto más bajo, mejor”¹. Tomando en cuenta estas consideraciones y desde el descubrimiento de la asociación entre mutaciones en la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*, PCSK9) y la aparición de hipercolesterolemia familiar² en el año 2003, los inhibidores de dicha proteína han emergido como los posibles candidatos para mejorar el riesgo cardiovascular y podrían iniciar la próxima revolución en la terapia antiaterosclerótica.

DESCUBRIMIENTO Y FUNCIÓN

Se ha descubierto que la proproteína PCSK9 tiene un rol importante en el metabolismo del LDLc luego de la identificación de dos familias francesas con hipercolesterolemia familiar originada por mutaciones

con ganancia de función en el gen PCSK9 (22 kb conteniendo 12 exones y 11 intrones). Además, el gen PCSK9 se logró localizar en humanos en el brazo corto del cromosoma 1 (1p32) en una región ligada a la hipercolesterolemia familiar³. Estudios previos demostraron una asociación entre cambios en la función de la PCSK9 y aterosclerosis. Las mutaciones que exacerban la función de la PCSK9 dan lugar a un incremento en el LDLc y el consecuente aumento de enfermedad cardiovascular, mientras que las mutaciones que causan la pérdida de función de la PCSK9 se acompañan de una marcada hipocolesterolemia compatible con la vida resultando en un “interesante” bajo nivel de LDLc de 16 mg/dl¹. Experimentos posteriores mostraron que la PCSK9 incrementa los niveles de LDLc mediante la reducción de la cantidad de receptores LDLc hepáticos. En ausencia de la PCSK9, los receptores LDLc son reciclados y retornan a la membrana plasmática. La unión de la PCSK9 al receptor LDLc impide el reciclaje del mismo por el aumento de la degradación lisosomal. Por ende, la inhibición de la actividad PCSK9 ha sido identificada como un prometedor blanco para el desarrollo de fármacos antiateroscleróticos⁴.

Diversas estrategias se han desarrollado con el objetivo de reducir la función de la PCSK9, siendo la más avanzada de ellas el uso de anticuerpos monoclonales que se unen a la PCSK9 plasmática reduciendo, así, su

Recibido en febrero de 2017 - Aceptado en febrero de 2017
Conflictos de interés: ninguno

Correspondencia
Email: juanrivas10@gmail.com

actividad. Una asociación positiva es observada entre los niveles de la PCSK9 y los triglicéridos en la población general, y la inhibición de la PCSK9 con un anticuerpo específico monoclonal se asocia con una reducción en los niveles de triglicéridos⁵.

Recientes estudios muestran que la PCSK9 induce la degradación de los canales de sodio epitelial, que regulan la presión arterial, originando un aumento de la misma. Se ha señalado una correlación entre la presión arterial y los niveles de PCSK9⁵.

Dos estudios en pacientes con hipercolesterolemia familiar mostraron que los niveles de la PCSK9 son inversamente correlacionados con el grosor de la íntima media carotídea, un marcador de aterosclerosis preclínica^{6,7}.

Un elegante estudio reportó que el uso de una dieta mediterránea durante 5 semanas en sujetos normales puede disminuir los niveles de LDLc y PCSK9 en un 10% y un 15%, respectivamente⁸.

DESARROLLO DE LOS ANTICUERPOS INHIBIDORES DE LA PCSK9

Los primeros reportes de fase I fueron publicados apenas una década después del descubrimiento de la PCSK9. El anticuerpo inhibidor de PCSK9 alirocumab bloquea la unión de la PCSK9 con el receptor LDLc, reduciendo, así, los niveles del mismo en más de un 60% tanto en voluntarios sanos como en pacientes con hipercolesterolemia familiar². Subsecuentes estudios de fase I de inhibidores, incluyendo a evolocumab y bococizumab, confirmaron estos hallazgos. Las poblaciones en las que los inhibidores serán utilizados en la práctica son las siguientes: hipercolesterolemia familiar o no familiar, pacientes intolerantes a las estatinas y pacientes en prevención secundaria que no lograron alcanzar la meta objetivo con las opciones terapéuticas actuales⁹.

En estudios de fase II estos fármacos mostraron una reducción del LDLc de entre el 60% y el 70% con el uso de inyecciones subcutáneas de 140-150 mg cada 2 semanas.

Dos recientes metaanálisis evaluaron el potencial clínico de los anticuerpos inhibidores en más de 10.000 pacientes que participaron en más de 20 ensayos de fases II y III, confirmando las ventajas de este tipo de tratamiento¹⁰.

EFFECTOS EN LOS LÍPIDOS

Todos los estudios confirmaron el efecto beneficioso mediante la administración de alirocumab y evolocumab, que en efecto reducen el LDLc un 50%¹¹. Asimismo, redujeron la lipoproteína (a) [Lp(a)] un 26% e incrementaron el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (high-density lipoprotein cholesterol, HDLc) un 7%, tanto en estudios realizados con placebo o con ezetimiba.

EFICACIA CLÍNICA

Los trabajos publicados no fueron básicamente diseñados para estudiar la eficacia en eventos clínicos futuros. Sin embargo, una reducción estadísticamente significativa de eventos cardiovasculares se observó durante el seguimiento de un año y medio en uno de los estudios del proyecto ODYSSEY mediante alirocumab. En efecto, un estudio post hoc de seguridad señaló que el riesgo relativo de los mayores eventos cardiovasculares adversos combinados fue un 48% menor en aquellos pacientes que recibieron alirocumab con respecto al grupo placebo³. Recientemente, se reportó la regresión de placa mediante evolocumab y se esperan los resultados de alirocumab con respecto a la disminución de eventos clínicos¹².

SEGURIDAD

No hubo diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos comparados con placebo independientemente de la dosis utilizada con estos inhibidores. Cabe destacar que los eventos adversos en funciones hepáticas y enzimas musculares observados con estatinas y otros fármacos hipolipemiantes no se reportaron con el suministro de anticuerpos monoclonales contra la PCSK9¹³. Dado que tanto alirocumab como evolocumab son anticuerpos monoclonales totalmente humanos, se espera que el potencial de reacciones inmunes y el desarrollo de anticuerpos neutralizantes de estos agentes sean realmente bajos. Dada la posibilidad de que los inhibidores puedan constituir una opción para los pacientes con intolerancia a las estatinas, es destacable el hecho de que el incremento de la creatina fosfoquinasa (*creatine phosphokinase*, CPK) ocurrió menos frecuentemente en el grupo tratado que en los controles que recibían estatinas.

La prevalencia de aproximadamente el 5% de reacciones en el sitio de la inyección se reportó para los pacientes tanto con evolocumab como con alirocumab.

La observación de un leve incremento de disfunción neurocognitiva (0.9% versus 0.2%; $p=0.3$) ha dado a lugar a un metaanálisis designado para evaluar efectos neurocognitivos^{14,15}.

Perspectivas futuras

Los resultados de trabajos en curso que evalúan los efectos en eventos clínicos determinarán el camino a seguir en el tratamiento de las dislipidemias, dado que estos ensayos indicarán si la reducción del LDLc obtenido con estos inhibidores se traduce en beneficios cardiovasculares¹⁶.

Es de destacar que la Agencia de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (*Food and Drug Administration*, FDA) ha recientemente aprobado alirocumab en adición a la dieta y la dosis máxima tolerada de estatinas en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota o con enfermedad cardiovascular clínica que requiera un descenso adicional de LDLc.

La Agencia Europea de Medicamentos (*European Medicines Agency*, EMA) ha recomendado la aprobación de alirocumab y evolocumab para las mismas indicaciones añadiendo a los pacientes no tolerantes a estatinas, ya que ambos medicamentos mostraron una buena seguridad y perfil de tolerancia en este grupo de pacientes¹.

Los ensayos publicados con inhibidores de la PCSK9 han demostrado el potencial para lograr niveles bajos de LDLc sin precedentes en hipercolesterolemia familiar, y estudios actualmente en curso mostrarán si estos tratamientos confieren beneficios clínicos sostenidos (Tabla 1).

Tabla 1. Ensayos clínicos de inhibidores de la PCSK9 en curso.

Estudio	Fármaco	Pacientes (n)	Seguimiento
FOURIER	Evolocumab	27.000	5 años
ODYSSEY OUTCOMES	Alirocumab	18.000	64 meses
SPIRE-1	Bococizumab	17.000	5 años
SPIRE-2	Bococizumab	9.000	5 años

Referencias: FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*), ODYSSEY OUTCOMES (*Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab*), PCSK9, proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*), SPIRE (*Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of vascular Events*).

En última instancia, el beneficio de dichos tratamientos para la sociedad dependerá de su costo, seguridad y eficacia.

CONCLUSIONES

Solo una década posterior al descubrimiento del rol esencial de la PCSK9 en el metabolismo del LDLc, su inhibición ha surgido como una de las más prometedoras estrategias para reducir la enfermedad cardiovascular. Su eficacia remarcable en la reducción del LDLc y sus posibles efectos sinérgicos con estatinas, combinado con un perfil de seguridad favorable y buena tolerancia, confiere a estos fármacos el potencial para revolucionar el tratamiento de pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular. Los estudios clínicos en curso proveerán también una respuesta definida acerca de los beneficios clínicos de una mayor reducción del LDLc.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015 Jun 18; 372 (25): 2387-97.
2. Seidah NG, Awan Z, Chrétien M, Mbikay M. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circ Res*. 2014 Mar 14; 114 (6): 1022-36.
3. Gouni-Berthold I. PCSK9 antibodies: a new class of lipid-lowering drugs. *Atheroscler Suppl*. 2015 May; 18: 21-7.
4. Li S, Li JJ. PCSK9: a key factor modulating atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2015; 22 (3): 221-30.
5. Sharotri V, Collier DM, Olson DR, Zhou R, Snyder PM. Regulation of epithelial sodium channel trafficking by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). *J Biol Chem*. 2012 Jun 1; 287 (23): 19266-74.
6. Chan DC, Pang J, McQuillan BM, Hung J, Beilby JP, Barrett PH, et al. Plasma proprotein convertase subtilisin kexin type 9 as a predictor of carotid atherosclerosis in asymptomatic adults. *Heart Lung Circ*. 2016 May; 25 (5): 520-5.

7. Lee CJ, Lee YH, Park SW, Kim KJ, Park S, Youn JC, *et al.* Association of serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 with carotid intima media thickness in hypertensive subjects. *Metabolism*. 2013 Jun; 62 (6): 845-50.
8. Richard C, Couture P, Desroches S, Benjannet S, Seidah NG, Lichtenstein AH, *et al.* Effect of the Mediterranean diet with and without weight loss on surrogate markers of cholesterol homeostasis in men with the metabolic syndrome. *Br J Nutr*. 2012 Mar; 107 (5): 705-11.
9. Stoekenbroek RM, Kastelein JJ, Huijgen R. PCSK9 inhibition: the way forward in the treatment of dyslipidemia. *BMC Med*. 2015 Oct 12; 13: 258.
10. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, Chen JZ, Chen QH, Li GN, *et al.* Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med*. 2015 Jun 23; 13: 123.
11. Elbitar S, Khoury PE, Ghaleb Y, Rabès JP, Varret M, Seidah NG, *et al.* Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) inhibitors and the future of dyslipidemia therapy: an updated patent review (2011-2015). *Expert Opin Ther Pat*. 2016 Dec; 26 (12): 1377-92.
12. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, *et al.* Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Dec 13; 316 (22): 2373-84.
13. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, *et al.*; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015 Apr 16; 372 (16): 1489-99.
14. Santos RD. Review: PCSK9 inhibitors reduce mortality but increase neurocognitive events in hypercholesterolemia. *Ann Intern Med*. 2016 Mar 15; 164 (6): JC31.
15. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC, *et al.* The impact of proprotein convertase subtilisin kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J*. 2016 Feb 7; 37 (6): 536-45.
16. Shapiro MD, Fazio S. PCSK9 and Atherosclerosis - Lipids and Beyond. *J Atheroscler Thromb*. 2017 Mar 9. doi: 10.5551/jat.RV17003. [Publicación en proceso de impresión].