

Nuevos fármacos para la hipercolesterolemia: evinacumab

New drugs for hypercholesterolemia: evinacumab

Dr. Gerardo D. Elikir¹

¹ Médico, Centros médicos ambulatorios, Swiss Medical Medicina Privada. Docente, Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Austral; profesor, Instituto Universitario René Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Miembro de la Sociedad Argentina de Lípidos, Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial, Sociedad Argentina de Cardiología, European Atherosclerosis Society, Asociación Red Iberoamericana de Hipercolesterolemia Familiar.

Resumen

Los fármacos actualmente disponibles para reducir el colesterol actúan indirectamente sobre el receptor hepático para las lipoproteínas de baja densidad (LDL), por lo cual, en los pacientes más gravemente afectados, los tratamientos resultan insuficientes para alcanzar niveles adecuados de colesterol. El evinacumab es un anticuerpo monoclonal contra ANGPTL3, para administración intravenosa o subcutánea, disponible desde 2021 en los EE. UU. y Europa para la reducción del colesterol asociado con LDL (LDLc) en pacientes mayores de 12 años con hipercolesterolemia familiar homocigota, una forma grave de hipercolesterolemia. En un estudio en fase III realizado en esta población, el evinacumab en dosis de 15 mg/kg, administrado en infusión por vía intravenosa una vez al mes, redujo 49% el LDLc en comparación con placebo, y fue bien tolerado. Los efectos adversos más frecuentes fueron resfrió, síndrome gripal, náuseas y reacción en el sitio de inyección, entre otros. El mecanismo mediante el cual el evinacumab reduce el LDLc no está completamente dilucidado. Los estudios previos que evaluaron la captación de las LDL mostraron que el evinacumab no modifica la actividad del receptor de LDL y es eficaz, aun en pacientes con actividad nula del receptor, lo que sienta las bases para su uso en individuos con hipercolesterolemia familiar. Esto es importante porque la eficacia de otros tratamientos, como las estatinas, el ezetimibe y los inhibidores de PCSK9, es limitada en estos casos.

PALABRAS CLAVE: ANGPTL3, enfermedad coronaria, hipercolesterolemia, lipoproteinlipasa, triglicéridos

Abstract

Drugs currently available to reduce cholesterol act indirectly on the hepatic receptor for LDL, thereby currently available treatments are insufficient to achieve adequate cholesterol levels in the most severe patients. Evinacumab, a monoclonal antibody against ANGPTL3 for intravenous or subcutaneous administration, is available since 2021 in the US and Europe for reduction of LDL-cholesterol (LDLc) in patients from 12-year-old with homozygous familial hypercholesterolemia, a severe form of hypercholesterolemia. In a phase III study conducted in this population, evinacumab 15 mg/kg administered as an intravenous infusion once a month reduced LDLc by 49% compared to placebo and was well tolerated. The most common adverse effects were cold, flu syndrome, nausea and reaction at the injection site, among others. How evinacumab lowers LDLc is not fully understood. Previous studies evaluating LDL uptake showed evinacumab does not modify LDL receptor activity and is effective even in people with null receptor activity, supporting its use in patients with familial hypercholesterolemia, since low effectiveness of available treatments, such as statins, ezetimibe, and PCSK9 inhibitors.

KEYWORDS: ANGPTL3, coronary artery disease, hypercholesterolemia, lipoprotein lipase, triglycerides

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (CV) es la causa principal de muerte en la Argentina.¹ En general, el riesgo CV deriva de múltiples factores de riesgo que interactúan entre sí. Entre ellos, las dislipidemias desempeñan un papel preponderante

y, por sí mismas, son responsables de la mitad de los infartos de miocardio.² En nuestro país, cerca del 40% de los adultos presenta algún tipo de dislipidemia y la tendencia está en alza.³ En estos pacientes es frecuente encontrar variantes en algunos de los múltiples genes que regulan el metabolismo lipídico.^{4,5} Si bien cada una de estas

variantes tienen un efecto menor por sí misma, su amplia distribución da cuenta de la frecuencia con que las dislipidemias se presentan en la población. Si bien las variantes están presentes al momento de nacer, la aparición de las dislipidemias se produce más o menos tardíamente en la vida de acuerdo con la presencia concomitante de otros factores condicionantes: obesidad, consumo de alcohol, dieta con exceso de carbohidratos o de grasas saturadas, menopausia, embarazo, hipotiroidismo, enfermedad renal, entre otros.^{6,7} Así, la expresión clínica de las variantes genéticas difiere según el contexto ambiental que influye sobre el individuo. Además, existen condiciones genéticas que determinan la elevación de un único factor en forma extrema desde el momento del nacimiento.⁸ Estas personas presentarán a temprana edad las consecuencias de las dislipidemias, en especial enfermedad aterosclerótica y sus manifestaciones clínicas, como infarto agudo de miocardio (IAM), enfermedad cerebrovascular o enfermedad vascular periférica, además de riesgo de pancreatitis asociado con las hipertrigliceridemias graves.

La enfermedad genética más frecuentemente relacionada con el IAM es la hipercolesterolemia familiar (HF),⁹ una enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por la elevación de los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), xantomas tendinosos y depósitos de colesterol que llevan a mayor riesgo de enfermedad CV aterosclerótica prematura.¹⁰ En portadores de una variante en alguno de los genes responsables de la HF se observa aumento del riesgo CV debido a la exposición prolongada a niveles elevados de colesterol. El defecto genético responsable de la enfermedad afecta más frecuentemente al receptor de las LDL (RLDL).¹¹ La forma más extrema de la enfermedad se produce cuando ambos alelos del gen están afectados y el primer síntoma de la enfermedad puede ser el IAM o la muerte súbita.¹² Lamentablemente, esta enfermedad sigue diagnosticándose tardíamente en la mayoría de los países y representa una carga para la sociedad.¹³

En la actualidad, el tratamiento de esta enfermedad se basa en fármacos que reducen el colesterol. Irónicamente, las estatinas, el ezetimibe y los

inhibidores de PCSK9 utilizan un mecanismo que involucra al RLDL, por lo cual, en los pacientes más gravemente afectados, estos tratamientos resultan insuficientes para alcanzar los niveles adecuados de LDLc. Por esta razón, existe una necesidad de identificar otros sitios de intervención para diseñar nuevas estrategias terapéuticas preventivas.

Este artículo provee una revisión de las características farmacológicas y datos sobre la eficacia clínica y la seguridad del evinacumab, un anticuerpo contra la proteína similar a la angiopoyetina 3 (ANGPTL3), recientemente aprobado para el tratamiento de pacientes con HF homocigota.

Lípidos y lipoproteínas

Los triglicéridos (TG) y el colesterol son los principales lípidos circulantes utilizados por el organismo en el almacenamiento y la producción de energía. Para permitir su circulación en un medio acuoso, como la sangre, los lípidos son emulsionados por proteínas, formando lipoproteínas. Los quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) son las dos principales clases de lipoproteínas ricas en TG. Los primeros se forman en el intestino durante el período posprandial y las segundas son sintetizadas por el hígado en el período de ayuno.¹⁴ Principalmente, estas lipoproteínas contienen TG y, en menor medida, colesterol y fosfolípidos. También poseen proteínas de diferentes clases y funciones denominadas apolipoproteínas (Apo). Ya en la circulación, los TG se hidrolizan rápidamente a lo largo de la superficie capilar por acción de tres diferentes enzimas (lipasas), dando origen a partículas remanentes y a las lipoproteínas de baja densidad (LDL).

LIPASAS

La familia de las triglicérido-lipasas está integrada por la lipasa lipoproteica, la lipasa hepática y la lipasa endotelial (LLP, LH y LE, respectivamente). La actividad de las lipasas está regulada por diferentes proteínas y hormonas, como ApoC2, ApoC3, ApoA-V e insulina. La LLP es la lipasa principal que hidroliza los TG de las lipoproteínas circulantes, generando ácidos grasos libres.¹⁵ Los músculos los utilizan como forma principal de

Tabla 1. Efecto específico del tejido de las diferentes ANGPTL según el estado nutricional.

	Tejido adiposo	Tejido muscular	Acción	Efecto
Ayuno	Induce ANGPTL4	Inhibe ANGPTL8	Se reduce la actividad de LPL en el tejido adiposo y se incrementa en el tejido muscular	Los triglicéridos quedan disponibles para su utilización por los tejidos oxidativos
Alimentación	Inhibe ANGPTL4	Induce ANGPTL8 / ANGPTL3	Se libera la LPL en el tejido adiposo y se suprime en el tejido muscular	Los triglicéridos circulantes se dirigen hacia el tejido adiposo blanco para su almacenamiento

LPL, lipoproteinlipasa.

energía y el tejido adiposo los almacena, luego de reconvertirlos en TG. La LLP se expresa abundantemente en el corazón, los músculos esqueléticos y el tejido adiposo. Para actuar, la LLP debe localizarse en la superficie luminal de los capilares. Requiere del factor de maduración de la lipasa 1 para su maduración y secreción por los miocitos y adipocitos, y de la proteína 1 de unión a las lipoproteínas de alta densidad (GPIHBP1) para su transporte a través de la célula endotelial y el posterior anclaje al endotelio capilar.

La regulación de la LLP varía según el estado nutricional (ayuno o período posabsortivo) y está determinada por la inhibición específica del tejido que ejercen tres citoquinas hepáticas: ANGPTL3, ANGPTL4 y ANGPTL8.¹⁶ Así, luego de una comida, la LLP se activa en el tejido adiposo y se suprime en el tejido muscular para favorecer el almacenamiento de los TG; lo opuesto sucede durante el ayuno.

La LH es una enzima residente en el hígado, que activa la hidrólisis de los TG de las VLDL y la conversión de VLDL en LDL y actúa en el metabolismo de las lipoproteínas de alta densidad (HDL).

La LE tiene actividad tanto de triglicérido-lipasa como de fosfolipasa; en forma preferencial, remodela las HDL y promueve su remoción. Es importante señalar, a los fines terapéuticos, que la LE también interviene en una vía de procesamiento de VLDL que no es esencial en presencia de actividad normal del RLDL, pero que se vuelve crítica en individuos con HF para la depuración de las LDL en forma independiente de su receptor.¹⁷

MODELO DE ANGPTL3-4-8

Los TG son dirigidos al tejido adiposo blanco para el almacenamiento después de la ingesta y, en ayuno, a los músculos cardíaco y esquelético para ser oxidados y así generar energía. Este tráfico de TG está determinado por la actividad de la LLP. Después de la ingesta, aumenta la actividad de la LLP en el tejido adiposo blanco y declina en el tejido muscular. El mecanismo para adaptar fisiológicamente su actividad al estado nutricional en cada tejido depende de las proteínas de la familia ANGPTL (Tabla 1).

ANGPTL3 es un miembro de la familia de las proteínas similares a la angiopoyetina que se expresa principalmente en el hígado y es importante en la regulación del metabolismo de los lípidos (Figura 1). Es una proteína circulante de 460 aminoácidos secretada por el hígado, que inhibe la actividad de la LLP en los tejidos oxidativos: corazón, músculo y tejido adiposo marrón (grasa parda). Por sí sola, es un inhibidor débil de la LLP y necesita ser activada y formar un complejo codependiente con ANGPTL8 para alcanzar la inhibición completa. Los estudios muestran que ANGPTL3 también inhibe a la LE y, por esta vía, controla las concentraciones del colesterol asociado con HDL (HDLc).¹⁸

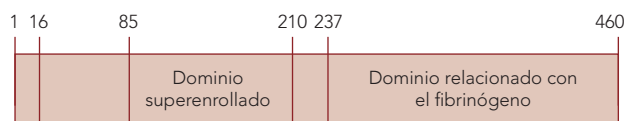


Figura 1. Organización de la proteína similar a la angiopoyetina 3 (ANGPTL3), de 460 aminoácidos. Las secciones funcionales de la proteína están demarcadas con líneas y muestran el número de aminoácidos de cada sección.

ANGPTL4 también inhibe a la LLP, pero parece actuar específicamente en el tejido adiposo. Es inducida por la alimentación en el hígado y en el tejido adiposo blanco y por la exposición al frío, en la grasa parda, pero se inhibe durante el ayuno.¹⁹

ANGPTL8 se une y activa ANGPTL3 de manera endocrina para inhibir a la LLP en el músculo cardíaco y esquelético. La pérdida de la función de esta proteína deja libre a la LLP, impactando en los niveles lipídicos. Los niveles circulantes de ANGPTL8 disminuyen luego del ayuno nocturno y se incrementan después de la ingesta. Adicionalmente, ANGPTL8 es inducida por las hormonas tiroideas y sus niveles circulantes se asocian con la presencia de diabetes mellitus, obesidad y resistencia a la insulina.¹⁶

EFFECTOS DE LA PÉRDIDA DE FUNCIÓN DE ANGPT3

La ausencia completa de la proteína se acompaña de un incremento en la actividad de las tres lipasas extracelulares y se expresa como hipolipidemia familiar combinada, caracterizada por la reducción de los niveles de colesterol, TG y HDLc.⁸ El incremento de la actividad de la LLP y la LE podrían explicar la disminución de los niveles de TG y HDLc. Si bien el mecanismo por el cual ANGPTL3 regula los niveles de LDLc no está completamente dilucidado, este efecto es independiente de la actividad del RLDL.¹⁷ Además, los individuos con déficit completo de ANGPTL3 podrían tener un uso más eficiente de la glucosa y menor contenido hepático de grasa, debido a que disminuye la disponibilidad de ácidos grasos libres y la incidencia de enfermedad coronaria es menor.²⁰

El fenotipo lipídico del déficit de ANGPTL3 varía con la gravedad del defecto. En los individuos heterocigotas con actividad residual de ANGPTL3, los niveles de TG y de LDLc resultan intermedios entre los portadores de 2 alelos defectuosos y aquellos sin mutación. Por el contrario, los niveles de HDLc se segregan como un rasgo recesivo y solo están reducidos en las personas con ambos alelos mutados.²¹

Para conocer el efecto de estas variantes sobre el riesgo CV se llevaron a cabo estudios genéticos

en seres humanos. En el estudio DiscovEHR se obtuvieron los datos de 58 335 participantes en quienes se secuenciaron los exones de ANGPTL3.²² Los individuos con pérdida de la función heterocigota de ANGPTL3 tuvieron niveles menores de TG, HDLc y LDLc, en comparación con los participantes sin esas variantes. Se encontraron variantes de ANGPTL3 con pérdida de la función en el 0.33% de los casos con enfermedad coronaria y en el 0.45% de los controles (*odds ratio* ajustado: 0.59; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.41-0.85; $p = 0.004$). Esto significa que las variantes de ANGPTL3 con pérdida de la función se asociaron con una reducción del 41% en el riesgo CV, haciendo de esta proteína un objetivo terapéutico potencial para el tratamiento de las dislipidemias.

INHIBICIÓN FARMACOLÓGICA DE ANGPTL3: EVINACUMAB

La inhibición farmacológica de ANGPTL3 reduce todas las lipoproteínas circulantes, tanto en ratones, como en monos y en seres humanos^{22,23} y, de esta manera, reproduce el mismo fenotipo lipídico que se observa en los individuos con hipolipidemia familiar combinada.

Mecanismo de acción

El evinacumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano que se une y bloquea la ANGPTL3. La inhibición farmacológica de ANGPTL3 por el evinacumab libera la actividad de la LLP, que se expresa como la reducción en los niveles de TG, y desreprime la actividad fosfolipasa de la LE, responsable de la reducción observada en el HDLc.¹⁷ También, disminuye el LDLc mediante una vía independiente de la actividad del RLDL.²³

Farmacocinética

Luego de la administración de evinacumab por vía intravenosa, el fármaco se distribuye principalmente en el sistema vascular. Se degrada en péptidos pequeños de la misma manera que la inmunoglobulina (Ig) G endógena. La semivida de eliminación es una de las funciones de las concentraciones de evinacumab, aunque no es constante; debe pasar una mediana de tiempo de

19 semanas luego de la última dosis antes de que el evinacumab no pueda detectarse en sangre.

Poblaciones especiales

Los factores siguientes no ejercen un efecto de importancia clínica sobre la farmacocinética del evinacumab: edad (12 a 75 años), sexo, peso corporal (de 42 a 152 kg) y aféresis. No se prevé que el evinacumab cause eliminación hepática o renal significativa, por lo cual parece innecesario ajustar la dosis en pacientes con enfermedad renal o hepática.

Seguridad

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con evinacumab y por al menos 5 meses después de la última dosis recibida. Asimismo, debe considerarse la obtención de una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento.

El evinacumab puede causar daño fetal cuando se administra en embarazadas. Es sabido que los anticuerpos IgG humanos atraviesan la barrera placentaria y, por lo tanto, el evinacumab tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo. No se recomienda su uso durante el embarazo, a menos que el beneficio previsto para la paciente supere el riesgo potencial para el feto.

No hay datos sobre la excreción del evinacumab en leche materna, los efectos sobre el lactante o la producción de leche. Es sabido que las IgG humanas se excretan en la leche materna, por lo que no se puede excluir un riesgo para el lactante durante este breve período. Por lo tanto, se deben equilibrar las necesidades terapéuticas de la madre con los potenciales efectos adversos sobre el lactante.

No hay datos de fertilidad relativos al uso de evinacumab en seres humanos. Los estudios realizados en animales no indican efectos dañinos sobre la fertilidad masculina o femenina.

El evinacumab está contraindicado en pacientes con antecedente de hipersensibilidad al fármaco o a los excipientes, dado que han producido efectos graves, incluida anafilaxia.

El evinacumab puede causar efectos adversos graves, como reacciones alérgicas y anafilaxia en el 0.9% de los casos. Las reacciones adversas que se presentan con mayor frecuencia se describen en la Tabla 2.

Tabla 2. Reacciones adversas.

Graves	Reacciones alérgicas (hipersensibilidad), incluida anafilaxia	0.9%
	Nasofaringitis	14%-16%
Frecuentes	Síndrome gripal	7%
	Mareos	6%
	Rinorrea	5%
	Dolor de espalda y extremidades	5%
	Náuseas	5%

Finalmente, en los estudios realizados con anterioridad al registro de la droga se observaron elevaciones transitorias de las aminotransferasas en una proporción pequeña de pacientes tratados, que permanecieron asintomáticos y no requirieron modificación o suspensión de la dosis. Además, no hubo informes de lesión hepática atribuidos a la terapia. No se reconoce un mecanismo potencial de daño hepático y es poco probable que lo provoque, dado que los anticuerpos son proteínas que se metabolizan en el espacio intracelular dando lugar a pequeños péptidos y aminoácidos.²⁵

Eficacia terapéutica

En voluntarios sanos, el evinacumab redujo el LDLc hasta un 23% y los TG, hasta un 76%.²² En un estudio en fase II que incluyó a 272 individuos con hipercolesterolemia refractaria (n = 116 con HF homocigota), el evinacumab redujo el LDLc en forma significativa en todos los subgrupos luego de 16 semanas de tratamiento, en comparación con placebo.²⁶ En estos individuos, la reducción del LDLc alcanzada con evinacumab fue del 56.0% (450 mg semanales administrados por vía subcutánea [SC]), 52.9% (300 mg semanales por vía SC), 38.5% (300 mg quincenales por vía SC), 50.5% (15 mg/kg

mensuales por vía intravenosa) y 24.2% (5 mg/kg mensuales por vía intravenosa).

En individuos con HF se observa una amplia variabilidad en la reducción del LDLc obtenida con evinacumab, del 25% a 90%, debida a la heterogeneidad de los defectos genéticos subyacentes en esta población.²⁷

El evinacumab se evaluó en un ensayo clínico aleatorizado, controlado y a doble ciego que incorporó a 65 pacientes con HF homocigota (estudio LEIPSE HoFH).²⁸ El ensayo incluyó un período de tratamiento a doble ciego y uno sin enmascaramiento, ambos de 24 semanas. En el primer período fueron aleatorizados 43 pacientes para recibir evinacumab por vía intravenosa en dosis de 15 mg/kg cada 4 semanas y 22 sujetos recibieron placebo. Los pacientes tenían antecedentes de otros tratamientos hipolipemiantes (estatinas, ezetimibe, inhibidores de PCSK9, lomitapida y aféresis de lipoproteínas). El diagnóstico de HF homocigota se estableció mediante pruebas genéticas o por criterio clínico (colesterol total no tratado > 500 mg/dl junto con la presencia de xantomas antes de los 10 años o colesterol total > 250 mg/dl en ambos progenitores).

Se incluyó a los pacientes en el ensayo independientemente del estado de la mutación. Se definió que los pacientes tenían variantes nula/nula o negativa/negativa si las variaciones producían poca o ninguna función residual del RLDL; las variantes nula/nula se definieron por tener < 15% de la función del RLDL según los ensayos *in vitro*, en tanto que las variantes negativa/negativa se definieron por tener codones de terminación prematura, variaciones en el sitio de unión, cambios de marco, inserción/deleciones o variaciones en el número de copias. En este ensayo, el 32.3% (21 de 65) de los pacientes tenía variantes nula/nula y el 18.5 % (12 de 65), variantes negativa/negativa.

La media del LDLc al inicio fue de 255 mg/dl (variantes nula/nula: 311 mg/dl; variante negativa/negativa: 289 mg/dl). La media de edad al inicio del ensayo fue de 42 años (intervalo: 12 a 75 años); el 12.3% de los pacientes tenía 65 años o más. El criterio principal de eficacia fue el cambio porcentual en el LDLc desde el inicio hasta la semana 24. En la

semana 24, la diferencia media en el nivel de LDLc entre los grupos que recibieron evinacumab y placebo fue de -49.0% (IC 95%: -65.0% a -33.1%; $p < 0.0001$). Se observaron efectos adversos en el 66% de los pacientes que recibieron evinacumab y en el 81% de los pacientes asignados a placebo, aunque no debió discontinuarse el estudio y no se registraron muertes.

El evinacumab también es eficaz cuando se administra por vía SC. En pacientes con hipercolesterolemia refractaria, es decir, aquellos que no alcanzan las metas de LDLc a pesar de recibir hipolipemiantes en las dosis máximas toleradas, se puede lograr una reducción de hasta el 50% del LDLc con dosis de 300 mg a 450 mg de evinacumab por semana. Dado que la reducción alcanzada del LDLc con evinacumab está mediada por la unión a ANGPTL3, una vez que el objetivo está saturado, las dosis mayores de evinacumab no dan como resultado una mayor reducción del LDLc.

Aprobación, indicaciones y uso

El evinacumab es el primer inhibidor de ANGPTL3 disponible y ha sido recientemente aprobado en los EE. UU. (febrero de 2021) y Europa (junio de 2021) para reducir el colesterol en personas con HF homocigota, a partir de los 12 años.^{29,30}

La dosis recomendada es de 15 mg/kg administrados por perfusión intravenosa durante 60 minutos, una vez al mes (cada 4 semanas). Antes de iniciar el tratamiento con evinacumab, el paciente debe recibir un tratamiento óptimo para reducir el LDLc. Se puede administrar en forma independiente de la aféresis de lipoproteínas.

DISCUSIÓN

En pacientes con HF homocigota, las terapias actualmente disponibles no consiguen una reducción del LDLc a los niveles recomendados por las guías terapéuticas.³¹ En estos pacientes, el uso de estatinas, ezetimibe e inhibidores de PCSK9 resulta insuficiente, fundamentalmente porque su mecanismo de acción depende de la expresión de RLDL, función que está profundamente afectada en esta enfermedad grave, y porque otros tratamientos

disponibles pueden resultar costosos, complejos de implementar y no son bien tolerados.

El evinacumab, un anticuerpo monoclonal dirigido a inhibir ANGPTL3, es altamente eficaz para reducir los niveles de LDLc, aun en pacientes portadores de mutaciones nulas del RLDL. La LE es necesaria para la reducción del LDLc obtenida con evinacumab.¹⁷ De hecho, la eliminación tanto de la LE como del RLDL en modelos de ratones doble *knock-out* hacen ineficaz al evinacumab para reducir el LDLc. Los datos sugieren que la inhibición de ANGPTL3 promueve la hidrólisis de los fosfolípidos de las VLDL mediada por la LE y el catabolismo de las lipoproteínas con Apo B. Sin embargo, todavía no está completamente definido si la reducción del LDLc que se obtiene con evinacumab, vía desrepresión de la LE, se debe a una mayor captación de remanentes de VLDL, a remover un precursor de las LDL o a promover directamente la remoción de las LDL.

Otras estrategias de inhibición farmacológica de ANGPTL3

Los oligonucleótidos antisentido (OAS) son una estrategia terapéutica novedosa para modificar la actividad de proteínas específicas mediante la interferencia con su correspondiente ARN mensajero. El vupanorsen es un OAS conjugado con N-acetil galactosamina (GalNAc), que inhibe la síntesis de la proteína ANGPTL3. Este fármaco se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, en 105 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, hipertrigliceridemia moderada y esteatosis hepática. La inhibición de ANGPTL3 obtenida con vupanorsen redujo la síntesis de lipoproteínas aterogénicas, ricas en ApoB, y se observó una reducción promedio de los TG, entre 36% y 47%. Los efectos adversos observados fueron leves en la mayoría de los casos, principalmente relacionados con el sitio de inyección.³²

LIMITACIONES

Al momento de la aprobación del evinacumab por las autoridades regulatorias, los investigadores no habían podido proveer más datos sobre la eficacia y la seguridad en situaciones normales de uso, dada la condición extremadamente infrecuente

de la enfermedad. Por este motivo, la autorización para la comercialización otorgada por la *European Medicines Agency* reside bajo circunstancias excepcionales.²⁹ Debido a que la aprobación de uso se basó en datos limitados, el fármaco está sometido a monitoreo adicional anual, más intensivamente que otros. Solo por mencionar un aspecto, la eficacia y la seguridad del evinacumab no se han establecido en pacientes con otras causas de hipercolesterolemia, incluidos aquellos con HF heterocigota. Además, todavía no hay estudios con criterios clínicos de valoración que evalúen la utilidad de la inhibición farmacológica de ANGPTL3.

Aunque el horizonte es promisorio, todavía no sabemos si los efectos beneficiosos que se observan en portadores de una variante de ANGPTL3 con pérdida de función, presente desde el comienzo de la vida, se reproducirán por la inhibición de esta proteína que se realiza mediante una intervención farmacológica. Si bien podría convertirse en un nuevo estándar de tratamiento de los pacientes con HF homocigota, la necesidad de infusiones intravenosas junto a su elevado costo cuestionan el verdadero lugar que estos fármacos ocupan en el arsenal terapéutico disponible en la actualidad.

CONSECUENCIAS CLÍNICAS

Los cambios beneficiosos en los parámetros lipídicos que se obtienen con la inhibición de ANGPTL3, junto con la reducción en la aterosclerosis que se observa en modelos animales y en estudios epidemiológicos de genética humana, hacen de ANGPTL3 un objetivo terapéutico nuevo para prevenir la enfermedad CV.^{33,34} El evinacumab, el primer inhibidor de ANGPTL3 aprobado en otros países, podría resultar más eficaz y mejor tolerado que otros tratamientos actualmente disponibles.^{35,36} Es de esperarse que con la caída sustancial del LDLc, que se obtiene con este agente, debería lograrse una reducción del riesgo CV, a pesar de la disminución concomitante del HDLc. Con la disponibilidad de tratamientos normolipemiantes más eficaces y seguros, están cambiando tres conceptos en la prevención CV: empezar temprano el tratamiento, utilizar terapias combinadas y neutralizar completamente la hipercolesterolemia.

La combinación de normolipemiantes permitirá lograr niveles normales de LDLc en una proporción significativa de pacientes con HF homocigota y alcanzar las metas en casi todos los casos. De esta manera, se puede anticipar un horizonte donde la hipercolesterolemia resulte erradicada como factor de riesgo CV.

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadística y Censos (Indec). Defunciones, tasa de mortalidad general por 100.000 habitantes y distribución porcentual, según principales causas de muerte y sexo. Total del país. Años 2013-2018 [Internet]. Disponible en: <https://www.indec.gov.ar/indec/web/Nivel4-Tema-4-32-94>.
2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Interheart Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364(9438):937-952, 2004.
3. Instituto Nacional de Estadística y Censos (Indec). 4a Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados definitivos. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Indec; 2019.
4. Moulin P, Dufour R, Averno M, et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis* 275:265-272, 2018.
5. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, Futema M, Howard P, Cooper JA, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet* 381:1293-1301, 2013.
6. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J* 41:99-109, 2020.
7. Elikir GD, García AB, Grosso CP, Inserra F, Lavenia GMM, López González E, et al. Factores de riesgo cardiovascular en diabetes mellitus y enfermedad renal crónica. En: Elbert A. *Diabetes mellitus y riñón: enfoque transdisciplinario*. Buenos Aires: Journal; 2022. cap. 4.
8. Hegele RA, Boren J, Ginsberg HN. Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8:50-67, 2020.
9. Singh A, Gupta A, Collins BL, Qamar A, Monda KL, Biery D, et al. Familial hypercholesterolemia among young adults with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 73:2439-2450, 2019.
10. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease, 1: evidence from genetic, epidemiologic and clinical trials: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 38:2459-2472, 2017.
11. Usifo E, Leigh SE, Whittall RA, Lench N, Taylor A, Yeats C, et al. Low density lipoprotein receptor gene familial hypercholesterolemia variant database: update and pathological assessment. *Ann Hum Genet* 76:387-401, 2012.
12. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 35:2146-2157, 2014.
13. Wilemon KA, Patel J, Aguilar-Salinas C, Ahmed CD, Alkhnifsawi M, Almahmeed W, et al. Reducing the clinical and public health burden of familial hypercholesterolemia: a global call to action. *JAMA Cardiol* 5(2):217-229, 2020.
14. Hussain MM. Intestinal lipid absorption and lipoprotein formation. *Curr Opin Lipidol* 25(3):200-206, 2014.
15. Kersten S. Physiological regulation of lipoprotein lipase. *Biochim Biophys Acta* 1841(7):919-933, 2014.

16. Zhang R. The ANGPTL3-4-8 model, a molecular mechanism for triglyceride trafficking. *Open Biol* 6:150272-150282, 2016.
17. Adam RC, Mintah IJ, Alexa-Braun CA, Shihanian LM, Lee JS, Banerjee P, et al. Angiopoietin-like protein 3 governs LDL-cholesterol levels through endothelial lipase-dependent VLDL clearance. *J Lipid Res* 61(9):1271-1286, 2020.
18. Shimamura M, Matsuda M, Yasumo H, Okazaki M, Fujimoto K, Kono K, et al. Angiopoietin-like protein3 regulates plasma HDL cholesterol through suppression of endothelial lipase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:366-372, 2007.
19. Kersten S. Role and mechanism of action of angiopoietin-like protein ANGPTL4 in plasma lipid metabolism. *J Lipid Res.* 62:00150, 2021.
20. Stitzel NO, Khera AV, Wang X, Bierhals AJ, Vourakis C, Sperry, AE, et al. ANGPTL3 deficiency and protection against coronary artery disease. *Am Coll Cardiol* 69(16):2054-2063, 2017.
21. Musunuru K, Pirruccello JP, Do R, et al. Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia. *N Engl J Med* 363:2220-2227, 2010.
22. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, et al. Genetic and pharmacologic inactivation of ANGPTL3 and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 377(3):211-221, 2017.
23. Gusarova V, Alexa CA, Wang Y, Rafique A, Kim JH, Buckler D, et al. ANGPTL3 blockade with a human monoclonal antibody reduces plasma lipids in dyslipidemic mice and monkeys. *J Lipid Res* 56:1308-1317, 2015.
24. Banerjee P, Chan KC, Tarabocchia M, Benito-Vicente A, Alves AC, Uribe KB, et al. Functional analysis of RLDL (low-density lipoprotein receptor) variants in patient lymphocytes to assess the effect of evinacumab in homozygous familial hypercholesterolemia patients with a spectrum of RLDL activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 39:2248-2260, 2019.
25. Evinacumab. En: *LiverTox: clinical and research information on drug- induced liver injury* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.
26. Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF, et al. Evinacumab in patients with refractory hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 383:2307-2319, 2020.
27. Gaudet D, Gipe DA, Porody R, et al. ANGPTL3 inhibition in homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 377:296-297, 2017.
28. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al. for the LEIPSE HoFH Investigators. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 383(8):711-721, 2020.
29. Evkeeza (evinacumab) [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2021. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evkeeza>.
30. FDA approves add-on therapy for patients with genetic form of severely high cholesterol [Internet]. FDA; 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-add-therapy-patients-genetic-form-severely-high-cholesterol-0>.
31. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eu Heart J*, 2013.
32. Gaudet D, Karwatowska-Prokopczuk E, Baum SJ, et al. Vupanorsen, an N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to ANGPTL3 mRNA, lowers triglycerides and atherogenic lipoproteins in patients with diabetes, hepatic steatosis, and hypertriglyceridaemia. *Eu Heart J* 41:3936-3945, 2020.
33. Elikir G. Efecto de la inhibición de la proteína símil angiopoyetina tipo 3 (ANGPTL3). Utilidad para el tratamiento de las dislipemias graves. *Rev Hosp Ital B Aires* 41(3):135-139, 2021.

34. Ruscica M, Ferri N, Santos RD, Sirtori CR, Corsini A. Lipid lowering drugs: present status and future developments. *Current Atherosclerosis Reports* 23:17, 2021.
35. Pirillo A, Catapano AL, Norata GD. Monoclonal antibodies in the management of familial hypercholesterolemia: focus on PCSK9 and ANGPTL3 inhibitors. *Curr Atheroscler Rep* 23(12):79-86, 2021.
36. Rosenson RS. Existing and emerging therapies for the treatment of familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 62:100060-100076, 2021.