

INHIBIDORES DE LA PSCK9. SU FUTURO EN EL TRATAMIENTO DE LAS DISLIPIDEMIAS

DR. JUAN CARLOS RIVAS

*Director de la Sección Lípidos, Sanatorio Parque,
Instituto Cardiovascular de Rosario
Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Lípidos*

Introducción

A pesar del intensivo uso y los buenos resultados de la terapia con estatinas muchos pacientes no llegan a las metas en los niveles lipídicos, mientras que otros, simplemente, no toleran el tratamiento con estatinas. Además, recientes trabajos (IMPROVE-IT y otros) mostraron que en prevención secundaria logrando niveles de C-LDL menores a 50 mg/dL se obtiene un menor riesgo relativo que con niveles mayores, reafirmando que en cuanto a los valores de C-LDL: “cuanto más bajo, mejor”. Tomando en cuenta estas consideraciones y desde el descubrimiento de la asociación entre mutaciones en la proproteína convertasa subtilisina/hexina tipo 9 (PSCK9) y la aparición de hipercolesterolemia familiar, en el 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 PSCK9 tiene un rol importante en el metabolismo del C-LDL luego de la identificación de dos familias francesas con hipercolesterolemia familiar originada por mutaciones que aumentan la función de la PSCK9. Además, se logró localizar en humanos el gen PSCK9 (22 kb, 12 exones y 11 intrones) en el brazo corto del cromosoma 1 (1p32) en una región ligada a la hipercolesterolemia familiar. Estudios previos demostraron una asociación entre cambios en la función de PSCK9 y aterosclerosis. Las mutaciones que exacerban la función de PSCK9 dan lugar a un incremento en el C-LDL y al con-

secuente aumento de enfermedad cardiovascular, mientras que las mutaciones que causan la pérdida de función de PSCK9 se acompañan de una marcada hipocolesterolemia y niveles muy bajos de LDL. Experimentos posteriores mostraron que la PSCK9 incrementa los niveles de C-LDL mediante la reducción de la cantidad de receptores C-LDL hepáticos. En ausencia de PSCK9 los receptores C-LDL son reciclados y retornan a la membrana plasmática. La unión de la PSCK9 al receptor C-LDL impide el reciclaje del receptor por el aumento de la degradación lisosomal. Por ende, la inhibición de la actividad PSCK9 ha sido identificada como un prometedor blanco para el desarrollo de drogas antiateroscleróticas.

Diversas estrategias se han desarrollado para reducir la función de PSCK9, de las cuales la más avanzada es el uso de anticuerpos monoclonales que se unen a la PSCK9 plasmática reduciendo así su actividad.

También se ha observado una relación positiva entre los niveles de PSCK9 y los de triglicéridos en la población general. Y la inhibición de PSCK9 con un anticuerpo específico monoclonal se asocia con una reducción en los niveles de triglicéridos.

Recientes estudios muestran que la PSCK9 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 presión arterial y los niveles de PSCK9.

Dos estudios en pacientes con hipercolesterolemia familiar mostraron que los niveles de PSCK9 elevados coinciden con mayor grosor de la íntima media carotídea, un marcador de aterosclerosis preclínica.

* Correo electrónico: juanrivas10@gmail.com

Un elegante estudio reportó que el uso de una dieta mediterránea durante 5 semanas en sujetos normales puede disminuir el C-LDL y la PSCK9 en un 10 y 15%, respectivamente.

Desarrollo de los anticuerpos inhibidores de la PSCK9

Los primeros reportes de fase I fueron publicados apenas una década después del descubrimiento de la PSCK9. El anticuerpo inhibidor de PSCK9 alirocumab bloquea la unión de PSCK9 con el receptor C-LDL, reduciendo así el C-LDL más de un 60% tanto en voluntarios sanos como en pacientes con hipercolesterolemia familiar. Subsecuentes estudios de fase I de inhibidores incluyendo el evolocumab y el bococizumab confirmaron estos hallazgos. Las poblaciones en las que los inhibidores van a ser usados en la práctica son: hipercolesterolemia familiar o no familiar, pacientes intolerantes a las estatinas y pacientes en prevención secundaria que no lograron llegar a la meta con las opciones terapéuticas actuales.

En estudios de fase II estos fármacos mostraron una reducción del C-LDL de entre 60 y 70% con el uso de inyecciones subcutáneas de 140 a 150 mg cada dos 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 en fase II y III confirmando las ventajas de este tipo de tratamiento.

Efectos en los lípidos

Todos los estudios confirmaron el efecto beneficioso de la administración de alirocumab y evolocumab, que en efecto reducen el C-LDL un 50%. Asimismo, redujeron la lipoproteína (a) [Lp(a)] un 26% e incrementaron el C-HDL un 7%. tanto en estudios realizados con placebo o contra ezetimibe.

Eficacia clínica

Los trabajos publicados no fueron básicamente diseñados para estudiar la eficacia en eventos clínicos futuros. Sin embargo, se observó una reducción estadísticamente significativa de eventos cardiovasculares 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 48% menor en los pacientes que recibieron alirocumab con respecto al grupo placebo.

Seguridad

No hubo diferencias en la incidencia de eventos adversos comparados con el placebo, independientemente de la dosis usada con estos inhibidores. Interesantemente, los efectos adversos en funciones hepáticas y enzimas musculares observados con estatinas y otros hipolipemiantes no se observaron con el suministro de anticuerpos monoclonales contra la PSCK9. Dado que tanto el alirocumab como el 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 ser una opción para los pacientes con intolerancia a las estatinas, es importante la observación de que el incremento de la creatinfosfoquinasa (CPK) ocurrió menos frecuentemente en el grupo tratado que en los controles tomando estatinas. Se verificó prevalencia de aproximadamente 5% de reacciones en el sitio de la inyección para los pacientes tanto con evolocumab como con alirocumab. La observación de un leve incremento de disfunción neurocognitiva (0,9% vs. 0,2%, $p=0,3$) ha dado lugar al inicio de un estudio designado para evaluar posibles efectos neurológicos adversos.

Perspectivas futuras

Los resultados de trabajos en curso evaluando los efectos en eventos clínicos van a determinar el camino a seguir en el tratamiento de las dislipidemias, dado que estos ensayos van a indicar si la reducción del C-LDL obtenido con estos inhibidores se traduce en beneficios cardiovasculares.

Es de destacar que la FDA ha aprobado recientemente el alirocumab en adición a la dieta y a dosis máxima tolerada de estatinas en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota o con enfermedad cardiovascular clínica que requiera un descenso adicional de C-LDL.

La Agencia Europea de Medicamentos ha recomendado la aprobación de alirocumab y evolocumab para las mismas indicaciones, agregando los pacientes no tolerantes a estatinas, ya que ambos medicamentos mostraron una buena seguridad y perfil de tolerancia en ellos.

Los ensayos publicados con inhibidores de PSCK9 han demostrado el potencial para lograr niveles bajos de C-LDL sin precedentes en hipercolesterolemia familiar, y estudios actualmente en marcha mostrarán si estos trata-

mientos confieren beneficios clínicos sostenidos (Tabla I). En última instancia el beneficio de estos tratamientos para la sociedad dependerá de su costo, seguridad y eficacia.

Tabla I. Ensayos clínicos de inhibidores de PSCK9 en curso.

ESTUDIO	DROGA	POBLACIÓN DE PACIENTES	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

Conclusiones

Solo una década después del descubrimiento del rol esencial de la PSCK9 en el metabolismo del C-LDL, su inhibición ha surgido como uno de las más prometedoras estrategias para reducir la enfermedad cardiovascular. Su eficacia remarcable en reducir C-LDL y sus posibles efectos sinérgicos con estatinas

combinado con un perfil de seguridad favorable y buena tolerancia provee a estas drogas el potencial para revolucionar el tratamiento de pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular. Los estudios clínicos en curso van a proveer también una respuesta definida a la pregunta sobre los beneficios clínicos de una mayor reducción del C-LDL.

Bibliografía

- Gouni-Berthold I. *PCSK9 antibodies: A new class of lipid-lowering drugs.* Atheroscl Suppl 18: 21-7, 2015.
- Li S, Li J-J. *PCSK9: A key factor modulating atherosclerosis.* J Atheroscler Thromb 22: 221-30, 2014.
- Robinson JG, y col. *Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events.* N Engl J Med 372: 1489-99, 2015.
- Seidah NG, Awan Z, Chretien M, Mbikay M. *PCSK9: A key modulator of cardiovascular health.* Circul Res 114: 1022-36, 2014.
- Stoekenbroek RM, Kastelein JJP, Huijgen R. *PCSK9 inhibition: the way forward in the treatment of dyslipidemia.* BMC Med 13: 258, 2015.
- Zhang XL, y col. *Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trails.* BMC Med 13: 123, 2015.