



## CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



### RESUMEN Y CONCLUSIONES

## Aportación terapéutica de los inhibidores de PCSK9

Jesús Millán Núñez-Cortés<sup>a,\*</sup> y Juan Pedro-Botet<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Riesgo Vascular y Lípidos, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid, España

<sup>b</sup> Unitat de Lípids i Risc Vascular, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Detrás de las enfermedades cardiovasculares y de su elevada y mantenida prevalencia, que se constituye como la primera causa de morbimortalidad en nuestro medio, se encuentran las lesiones vasculares de origen aterosclerótico. Y detrás de tales lesiones vasculares se encuentran los factores de riesgo, ante todo y fundamentalmente los que se consideran como fundamentales: hipercolesterolemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus y tabaquismo.

De todos ellos merece ser destacado el factor de riesgo lipídico conformado principalmente por el colesterol transportado en las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), que es uno de los factores considerados como modificables, gracias a los efectos que sobre él tiene la intervención sobre el estilo de vida, así como la intervención farmacológica. En este último aspecto deben ser mencionadas las estatinas, habida cuenta que se han transformado, gracias a los beneficios demostrados, en un pilar fundamental de la prevención cardiovascular debido a su contrastada eficacia en la disminución del cLDL. De hecho, en los pacientes de alto y muy alto riesgo, el tratamiento con estatinas a dosis altas, o aquellas que aportan un mayor poder hipocolesterolemiantes, son una clara recomendación en todas las guías de práctica clínica. Sin embargo, y a pesar de los esfuerzos terapéuticos, la realidad es tozuda y demuestra que un elevado porcentaje de estos pacientes, incluso aquellos con enfermedad cardiovascular establecida o antecedentes de esta, no alcanza los objetivos de LDL que les correspondería; y ello se debe, principalmente, a la infratilización de las dosis o del fármaco apropiado, o a la incapacidad de que dosis altas u óptimas permitan alcanzar dichos objetivos. En la práctica,

solo un tercio de los pacientes de muy alto riesgo puede llegar a alcanzar una concentración de cLDL < 70 mg/dl, tal y como le correspondería. Otro posible motivo de un correcto control de los valores de LDL es la intolerancia a los fármacos más eficaces, precisamente las estatinas, un hecho que, aunque minoritario, puede alcanzar al 10-20% de los pacientes. Estos aspectos evidencian la importancia de que un nuevo grupo de fármacos que aportan una evidente eficacia y seguridad, como es el caso de los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), permita alcanzar una potencia hipocolesterolemiantes mediante la reducción adicional del cLDL, contribuyendo así al esfuerzo para conseguir reducir el riesgo cardiovascular. Dos anticuerpos monoclonales (mAb) anti-PCSK9, alirocumab y evolocumab, han sido aprobados por la Food and Drug Administration y la European Medicines Agency con estos fines<sup>1</sup>.

El descubrimiento de PCSK9 ha cambiado nuestra visión del metabolismo del colesterol, pasando de entender un proceso aparentemente regulado a través de mecanismos intracelulares a un proceso de índole autocrino/paracrino y que, por consiguiente, puede ser controlado por componentes plasmáticos.

La PCSK9 sirve de ligando al receptor de LDL (rLDL), al igual que la molécula de LDL. Por tanto, el principal determinante de los valores circulantes de PCSK9. De hecho, los portadores de mutaciones con pérdida de función de PCSK9 mantienen bajas concentraciones de cLDL, e incluso pequeñas reducciones de cLDL secundarias a mutaciones comunes en PCSK9 pueden acompañarse de una reducción de episodios cardiovasculares.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jesus.millan@salud.madrid.org (J. Millán Núñez-Cortés).

No obstante, y debido a que el estudio de los mecanismos implicados en la regulación de PCSK9 se está investigando en los últimos años, aún permanecen oscuros ciertos aspectos relacionados con la fisiología de PCSK9, con su cinética, con la dinámica y con el exacto mecanismo de acción de posibles inhibidores de PCSK. De hecho, y a pesar de que los mAb anti-PCSK9 están siendo ampliamente investigados en ensayos clínicos de fase III como los fármacos hipolipemiantes más prometedores, es importante recordar que su mecanismo de acción es relativamente nuevo y que su conocimiento ofrece todavía lagunas<sup>2</sup>.

Desde el punto de vista molecular, el mecanismo último es que la PCSK9 se une al rLDL y lo acompaña al lisosoma para su destrucción, evitando de este modo la recirculación del rLDL a la superficie celular de los hepatocitos. En consecuencia, el número de rLDL disminuye y el aclaramiento del cLDL se reduce. Esta es la base para explicar por qué las mutaciones con ganancia de función en PCSK9 cursan con un notable incremento en la concentración de cLDL y, por el contrario, las mutaciones con pérdida de función se acompañan de modestas reducciones de cLDL y, de forma simultánea, de bajas tasas de enfermedad cardíaca coronaria. En consecuencia, la PCSK9 se ha convertido en una prometedora diana terapéutica para disminuir la colesterolemia y el gran avance ha sido disponer de mAb frente a PCSK9<sup>2</sup>.

PCSK9 es una proteasa producida principalmente en el hígado, que promueve la degradación del rLDL y, consecuentemente, disminuye su cuantía, favoreciendo el aclaramiento de las partículas de LDL. Las estatinas son fármacos que inhiben la hidroximetilglutaril-CoA-reductasa, una enzima que cataliza un paso importante en la biosíntesis hepática de colesterol. De esta forma, el descenso del colesterol intracelular hepático producido por las estatinas se acompaña de un aumento de la actividad del factor de transcripción SREBP-2, lo que conduce al incremento de la expresión génica del rLDL. Sin embargo, y al mismo tiempo, este efecto provoca un incremento de PCSK9, lo que podría eventualmente aminorar en parte el efecto hipocolesterolemizante de las estatinas<sup>3</sup>.

Por tanto, en términos generales, algunos fármacos hipolipemiantes se han mostrado capaces de un incremento (regulación al alza) de PCSK9. Es el caso de las estatinas y de la ezetimiba, que también incrementa este efecto sobre PCSK9. Por el contrario, otros fármacos como los fibratos y la niacina pueden disminuir los valores de PCSK9<sup>3</sup>.

Recientemente se han desarrollado mAb humanos selectivos para la zona catalítica de PCSK9. La consecución de una inhibición de PCSK9 mediante el empleo clínico de estos mAb se ha logrado merced al desarrollo tecnológico y molecular, que ha permitido su síntesis en grandes cantidades. La tecnología de los hibridomas (fusión de células de mieloma no secretor con linfocitos productores de inmunoglobulinas) ha permitido la síntesis de anticuerpos únicos y específicos ("monoclonales", mAb), que se han podido aplicar en la clínica para el abordaje de diferentes enfermedades y con dianas terapéuticas de distinta naturaleza. Los mAb iniciales eran murinos, desarrollándose posteriormente mAb quiméricos, humanizados, para finalmente conseguir mAb humanos. La alta selectividad y buena tolerancia de los mAb humanos permite su administración terapéutica para el bloqueo de determinadas moléculas (endógenas o exógenas), como es el caso de PCSK9. De forma sinóptica, estos anticuerpos bloquean

PCSK9, favorecen el reciclaje del rLDL y así reducen de modo notable el colesterol circulante. Lo que ha resultado más trascendente es comprobar en estudios preliminares que la reducción del colesterol mediante anticuerpos anti-PCSK9 puede alcanzar una muy importante reducción en las complicaciones cardiovasculares de la arteriosclerosis<sup>4</sup>.

La utilización de inhibidores de PCSK9 abre una clara opción terapéutica en determinadas poblaciones con dificultades para abordar un eficaz tratamiento hipocolesterolemizante. Como ya se ha señalado, en ciertos pacientes con elevado riesgo cardiovascular la consecución de los objetivos terapéuticos de LDL está especialmente dificultada. También hay que señalar a las personas intolerantes a la terapia con estatinas. Y, finalmente, a los pacientes que parten de cifras muy elevadas de cLDL, como los afectados de hipercolesterolemia familiar. Son subpoblaciones específicas en las que el abordaje con inhibidores de PCSK9 ofrece una perspectiva mucho más halagüeña que la que hay en la actualidad<sup>5</sup>.

Tanto alirocumab como evolocumab han demostrado una gran eficacia hipolipemizante, con una tolerancia muy superior a las alternativas existentes, por lo que han conseguido que un mayor número de pacientes alcance los objetivos terapéuticos. Particularmente interesante puede resultar el manejo en los pacientes con hipercolesterolemia familiar. En la hipercolesterolemia familiar, asociada a un muy elevado riesgo cardiovascular, la intervención precoz se ha demostrado coste-efectiva, y, aunque las estatinas han mejorado de forma sustantiva el pronóstico de la enfermedad, todavía somos incapaces de alcanzar los objetivos terapéuticos recomendables en muchos de los pacientes. La inhibición de PCSK9 con mAb también ha demostrado en este grupo de pacientes ser muy eficaz en la reducción de cLDL, especialmente en los sujetos heterocigotos, por lo que promete ser una herramienta que va a ayudar a muchos pacientes con hipercolesterolemia familiar a reducir drásticamente su riesgo cardiovascular<sup>5</sup>.

La diabetes tipo 2 es otra de las situaciones paradigmáticas. El grado de control de las dislipemias en los pacientes diabéticos, sobre todo si existen antecedentes de enfermedad cardiovascular, es aún muy deficiente. La disponibilidad de nuevos agentes, como los mAb anti-PCSK9, puede suponer un notable avance para cubrir dicho déficit. Cada vez más datos han puesto en evidencia que existe una relación entre el metabolismo de la glucosa, el peso corporal y la función de PCSK9, pero las implicaciones clínicas de esta asociación aún no se han definido bien<sup>5</sup>.

En un amplio programa de ensayos clínicos se ha demostrado que los mAb frente a PCSK9 disminuyen el cLDL por encima de un 60% y disminuyen, asimismo, la apolipoproteína B y la lipoproteína(a), mostrando un buen perfil de tolerancia y seguridad. Por otro lado, en los análisis *post hoc* de los ensayos de fase II se ha observado que cuando estos agentes se asocian al tratamiento hipolipemizante convencional pueden llegar a disminuir el riesgo cardiovascular en más de un 50%<sup>6</sup>.

Actualmente están en curso 4 grandes ensayos clínicos de prevención cardiovascular en pacientes isquémicos o de alto riesgo cardiovascular, dirigidos a definir el lugar de estos agentes anti-PCSK9 en el tratamiento de las dislipemias y en la prevención de las enfermedades cardiovasculares en el grupo de enfermos con antecedentes de enfermedad cardiovascular y/o en aquellos con alto riesgo cardiovascular<sup>6</sup>.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Pedro-Botet J, Millán Núñez-Cortés J. Necesidades no cubiertas: una visión de futuro. *Clin Invest Arterioscl.* 2016;28 Supl 2:1-2.
2. Pedro-Botet J, Badimón L. PCSK9: estructura y función. PCSK9 y rLDL. Mutaciones y cambios derivados de estas. *Clin Invest Arterioscl.* 2016;28 Supl 2:3-8.
3. Millán Núñez-Cortés J, Mostaza Prieto JM. Fármacos hipolipemiantes y PCSK9. *Clin Invest Arterioscl.* 2016;28 Supl 2:9-13.
4. Guijarro Herraiz C. Anticuerpos monoclonales frente a PCSK9: del desarrollo básico a la clínica. *Clin Invest Arterioscl.* 2016;28 Supl 2:14-21.
5. Masana L, Civeira F. Necesidades no cubiertas: pacientes intolerantes a las estatinas y pacientes con hipercolesterolemia familiar. *Clin Invest Arterioscl.* 2016;28 Supl 2:22-30.
6. López Miranda J, Pintó Salas X. Anticuerpos ANTI-PCSK9 en la diabetes tipo 2 y prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares. *Clin Invest Arterioscl.* 2016;28 Supl 2:31-8.