



INTRODUCCIÓN

La inhibición de PCSK9 con evolocumab: desde una esperanza a una realidad con un gran futuro por delante

Fernando Civeira

Unidad Clínica y de Investigación en Lípidos y Arteriosclerosis, Hospital Universitario Miguel Servet, Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

Los avances en el conocimiento de la arteriosclerosis en los últimos años han sido espectaculares. A partir de los estudios epidemiológicos se identificaron los factores de riesgo; dicho conocimiento llevó a establecer los mecanismos por los que actuaban; a identificar los procesos bioquímicos y celulares que inician y hacen progresar las lesiones vasculares arteriosclerosas, favoreciendo su ruptura y trombosis sobreañadida, y la aparición subsiguiente de las complicaciones isquémicas, y, por último, a desarrollar tratamientos que han reducido drásticamente la incidencia de las enfermedades cardiovasculares y aumentado la esperanza de vida de los pacientes^{1,2}. Entre todos los tratamientos disponibles, la reducción del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) ha sido uno de los más eficaces o el más eficaz. El beneficio del tratamiento hipolipemiante supera las expectativas que pudieran derivarse de los estudios epidemiológicos observacionales, en los que la asociación del cLDL no hacía prever que su reducción lograra beneficios importantes en patologías como el ictus o en grupos de población como los de las personas mayores de 70 años, las mujeres o los pacientes con diabetes o enfermedad renal crónica³. Sin embargo, los resultados clínicos obtenidos se explican bien por nuestro conocimiento de la biología celular de la arteriosclerosis. Hoy sabemos que la acumulación de las partículas LDL y del colesterol que transportan en el espacio subendotelial son el elemento central causal más importante en la biogénesis de la placa y que los demás factores son favorecedores de dicha acumulación. Hoy em-

pezamos a establecer el potencial de una reducción del cLDL a nivel poblacional e individual que puede llevar a la disminución intensa de la arteriosclerosis en unas décadas; al menos en las formas clínicas que se conocen en la actualidad⁴. Estamos recorriendo un camino largo y difícil que ha tenido muchas sorpresas desagradables, como la ausencia de beneficio cuando hemos intentado manipular el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad o dar antioxidantes o estrógenos a nuestros pacientes. En su conjunto, la trayectoria en las últimas 4 décadas de la investigación básica y traslacional de las enfermedades relacionadas con la arteriosclerosis debe calificarse de éxito. Sin embargo, quedan importantes piezas por colocar en el complejo puzzle de la prevención cardiovascular y, muy especialmente, en sujetos que ya han desarrollado la enfermedad clínica o subclínica, en los que la tasa de recurrencia de eventos sigue siendo inaceptable a pesar del tratamiento actual⁵.

Un ejemplo paradigmático del éxito de la investigación cardiovascular es la inhibición de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9). Esta proteína con acción enzimática autocatalítica regula la concentración de receptores de las LDL en la superficie celular —especialmente del hepatocito— y, de este modo, controla la concentración intracelular y plasmática del cLDL⁶. Desde su descubrimiento a raíz del estudio de familias con hipercolesterolemia familiar no dependientes del receptor de LDL y la apolipoproteína B han transcurrido apenas 14 años^{7,8}, pero ha quedado bien establecido su papel clave en la captación hepática de

Correo electrónico: civeira@unizar.es

colesterol en la génesis de algunas formas de hipercolesterolemia y, sobre todo, en el enorme potencial que la inhibición de PCSK9 puede lograr en la prevención cardiovascular en un futuro próximo⁹.

Tal como se ilustra en este número, en menos de 3 lustros hemos recorrido el camino de la epidemiología clínica a la genética; el descubrimiento de nuevos genes, proteínas y sus funciones; el diseño de herramientas eficaces para modular la acción de estas y la demostración de su eficacia para la reducción de la morbilidad cardiovascular¹⁰.

Las esperanzas puestas en la inhibición de PCSK9 en nuestros pacientes son muy altas. Por lo que se conoce hasta ahora de la inhibición de PCSK9 con anticuerpos monoclonales, se trata de un mecanismo seguro —sin efectos secundarios relevantes a corto y medio plazo— para reducir el cLDL, fácil de administrar, bien aceptado por los pacientes y que complementa eficazmente los tratamientos hipolipemiantes actuales para lograr situar en los objetivos terapéuticos actuales de cLDL casi a la totalidad de los pacientes, incluidos los tradicionalmente más complicados, como los sujetos con hipercolesterolemia familiar o los intolerantes a las estatinas^{11,12}.

Además, en los últimos meses se han publicado 2 estudios trascendentales: GLAGOV¹³ y FOURIER¹⁴. Ambos estudios se han llevado a cabo con evolocumab —un anticuerpo monoclonal totalmente humano que reduce un 60% la concentración de cLDL— y en ellos se demuestra, por primera vez, que la inhibición farmacológica de PCSK9 funciona clínicamente y reduce tanto la enfermedad vascular como los eventos clínicos. Esto constituye un acontecimiento científico de primer orden, ya que solo unos pocos fármacos lo habían demostrado anteriormente.

Muchas incógnitas queremos que respondan estos estudios, que además son fundamentales para el mejor conocimiento y la prevención de las enfermedades cardiovasculares, pero se podrían resumir en 5 puntos:

1. ¿La reducción de cLDL con evolocumab mediante la inhibición de la actividad de PCSK9 reduce las enfermedades cardiovasculares en sujetos de alto riesgo? En caso de responder positivamente a esta pregunta: ¿es cualitativa y cuantitativamente semejante a la reducción obtenida con estatinas?; ¿hay pacientes especialmente sensibles o resistentes a la inhibición de PCSK9?
2. ¿Hay un valor umbral de cLDL por debajo del cual deja de haber beneficio clínico?; ¿la asociación entre reducción de cLDL y eventos sigue siendo lineal a concentraciones bajas de cLDL o se tiende a aplanar a partir de cierta concentración?; ¿qué es más importante: el porcentaje de reducción obtenido en cLDL o la cifra final de cLDL con tratamiento?
3. ¿Son seguras las concentraciones tan bajas de colesterol total y cLDL?; ¿la inhibición crónica de PCSK9 se asocia a efectos secundarios no esperados?
4. ¿Hay enfermedad residual una vez que se obtienen determinadas concentraciones de cLDL?; ¿es posible soñar con enfermedad cero?
5. ¿Evolocumab tiene efectos pleiotrópicos?; evolocumab reduce la concentración de la lipoproteína(a): ¿el beneficio clínico se asocia con la reducción de la lipoproteína(a)?; ¿los sujetos con concentraciones muy altas de lipoproteína(a) tienen un efecto clínico diferencial con respecto al resto?

El objetivo principal de esta monografía es profundizar en los mecanismos moleculares de la acción de los inhibidores de la PCSK9 y, a partir de ahí, comprender mejor los resultados de los estudios GLAGOV y FOURIER y sus repercusiones en la práctica clínica. Animo a los lectores a realizar un estudio profundo de los artículos incluidos en este número de CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS, que ayudará a conocer mejor los resultados, a contestar muchas de las preguntas anteriores y a comprender sus importantísimas implicaciones clínicas. Los autores de esta monografía han hecho un trabajo extraordinario, tal como era esperable de la categoría científica de todos ellos y de la relevancia de los ensayos objeto de análisis. ¡Gracias por ello!

Por último, agradecer también a la Sociedad Española de Arteriosclerosis y a la compañía Amgen su ofrecimiento para coordinar el presente número de CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS junto a mi amigo, el profesor Xavier Pintó.

Financiación

Esta publicación ha sido financiada por Amgen. Las conclusiones, interpretaciones y opiniones expresadas en ella corresponden exclusivamente a sus autores. Amgen declina cualquier responsabilidad sobre el contenido de la misma.

Conflicto de intereses

El autor declara haber participado en ensayos clínicos promovidos por Amgen y haber recibido compensaciones económicas de Amgen por conferencias y reuniones consultivas.

Bibliografía

1. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;119:3078-84.
2. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e146-603.
3. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell*. 2015;161:161-72.
4. Brown MS, Goldstein JL. Heart attacks: gone with the century? *Science*. 1996;272:629.
5. 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;372:2387-97.
6. Shapero MD, Fazio S. PCSK9 and Atherosclerosis - Lipids and Beyond. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24:462-72.
7. Varret M, Rabès JP, Saint-Jore B, Cenarro A, Marinoni JC, Civeira F, et al. A third major locus for autosomal dominant hypercholesterolemia maps to 1p34.1-p32. *Am J Hum Genet*. 1999;64:1378-87.
8. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34:154-6.
9. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom MB, Robinson J, et al; Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety

- of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1500-9.
10. Robinson JG, Ray K. Moving Toward the Next Paradigm for Cardiovascular Prevention. *Circulation*. 2016;133:1533-6.
 11. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, et al; RUTHERFORD-2 Investigators. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385:331-40.
 12. Stroses E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2541-8.
 13. 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;316:2373-84.
 14. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.