

● Avances terapéuticos

Lucinda Villaescusa
Castillo¹ y Cristina
Zaragozá Arnáez²

¹Profesora titular de Farmacología del Departamento de Ciencias Biomédicas de la Universidad de Alcalá. ²Profesor investigador de Farmacología del Departamento de Ciencias Biomédicas de la Universidad de Alcalá

“**Los inhibidores de la PCSK9 aportan un importante beneficio en los pacientes que requieren otra opción de tratamiento para reducir sus niveles de cLDL»**

Avances en el tratamiento de la hipercolesterolemia: nuevos anticuerpos monoclonales

Introducción

En la década de 1950, uno de cada tres varones en Estados Unidos padecía una enfermedad cardiovascular antes de cumplir 60 años. Con el fin de investigar las causas, se realizaron varios estudios epidemiológicos. Los resultados del estudio Framingham relacionaban la hipercolesterolemia y la hipertensión arterial con el riesgo de padecer enfermedad coronaria. A partir de entonces, el Framingham y otros estudios epidemiológicos contribuyeron a identificar otros factores de riesgo como la diabetes, el tabaquismo o la obesidad, que ahora consideramos ya clásicos.

En 1994 se publicaron los resultados del estudio 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), en el que se investigó la efectividad de la simvastatina en la



©everythingpossible/123RF

reducción del número de episodios cardiovasculares. Fue el primer estudio que demostró que, reduciendo los niveles de colesterol plasmático en pacientes con enfermedad coronaria, disminuía la morbimortalidad cardiovascular.

A partir de entonces, el tratamiento con estatinas ha demostrado ser eficaz para reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular en prevención primaria. Actualmente, se recomienda su utilización en pacientes con niveles de colesterol LDL (cLDL) superiores a 100 mg/dL y que además tengan otros factores de riesgo. El objetivo terapéutico es, por consiguiente, reducir el cLDL por debajo de 100 mg/dL o incluso, si es factible, por debajo de 70 mg/dL. La combinación de estatinas con ezetimiba permitió alcanzar este difícil objetivo en pacientes de alto riesgo cardiovascular cuando las estatinas solas no eran suficientes. Aun así, en determinados pacientes las estatinas en monoterapia o en combinación con ezetimiba son insuficientes para controlar los niveles de cLDL.

Recientemente se han incorporado nuevos fármacos al arsenal terapéutico. Se trata de anticuerpos monoclonales que han demostrado una gran efectividad en pacientes con hipercolesterolemia grave de difícil manejo.

Tratamiento de la hipercolesterolemia

Las dislipemias son alteraciones del metabolismo lipídico que conducen a desviaciones de los valores normales de las lipoproteínas o los lípidos en el organismo. La hiperlipidemia familiar es un trastorno genético en el que se agrupan varias patologías. La más común es la hipercolesterolemia familiar, caracterizada por la presencia de elevadas concentraciones sanguíneas de cLDL y por el desarrollo prematuro de enfermedades cardiovasculares. En el 95% de los casos, está asociada a la existencia de mutaciones del gen codificador del receptor de LDL (R-LDL). Su forma heterocigótica, a pesar del tratamiento hipolipemiente intensivo, presenta una tasa de mortalidad el doble de lo normal. La forma homocigótica es aún más grave, cursando con niveles de cLDL y colesterol total extraordinariamente elevados (superiores a 500 mg/dL), lo que determina una alta mortalidad.

El tratamiento de la hipercolesterolemia tiene como objetivo fundamental la reducción de los episodios cardiovasculares más allá del control de los parámetros lipídicos. Por ello, en la actualidad se considera que las decisiones sobre el tratamiento deben basarse en una evaluación conjunta de los niveles de cLDL y en la valoración global del riesgo cardiovascular de cada individuo.

Los fármacos hipolipemiantes modifican la concentración plasmática de las lipoproteínas mediante diferentes mecanismos, actuando sobre su síntesis en el hepatocito, alterando su metabolismo o incrementando su eliminación. Existen diferentes grupos de fármacos para el tratamiento de las dislipemias: los inhibidores de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa o estatinas, los inhibidores de la absor-



©Dmitriy Shipilko/123RF

ción intestinal de colesterol, las resinas de intercambio iónico, los fibratos, el ácido nicotínico y los ácidos grasos omega-3.

La reducción de los niveles de cLDL con estatinas en pacientes con riesgo cardiovascular disminuye la probabilidad de presentar episodios cardiovasculares y reduce la mortalidad. Junto con la modificación del estilo de vida, las estatinas constituyen el tratamiento farmacológico de elección en la hipercolesterolemia.

Con los fármacos disponibles, muchos pacientes pueden conseguir un control adecuado del cLDL; sin embargo, existe una gran variabilidad en la respuesta terapéutica. Además, algunos pacientes presentan niveles basales de colesterol tan elevados que, a pesar de conseguirse importantes reducciones porcentuales, no pueden alcanzar los niveles deseados, como ocurre en la hipercolesterolemia familiar. Asimismo, un porcentaje significativo de pacientes (aproximadamente el 15%) presentan intolerancia a las estatinas, debido a la aparición de mialgia y elevaciones de la creatina-cinasa, con el riesgo asociado de rabdomiolisis en los casos más graves. Todo ello ha contribuido a la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas en hipercolesterolemia.

Inhibidores de la PCSK9

Recientemente, se ha incorporado al arsenal terapéutico una nueva clase de fármacos hipocolesterolemiantes, los inhibidores de la PCSK9 (proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9), primeros fármacos biotecnológicos en esta indicación.

Evolocumab ha sido autorizado para el tratamiento de adultos con hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta primaria, como adyuvante de la dieta, en combinación con una estatina o con una estatina y otro hipolipemiente en pacientes que no alcanzan el objetivo de c-LDL con la dosis máxima tolerada de estatinas, o en monoterapia o en combinación con otros hipolipemiantes en pacientes con intolerancia o contraindicación a las estatinas. También ha sido autorizado en pacientes a partir de 12 años de edad

con hipercolesterolemia familiar homocigótica, en combinación con otros hipolipemiantes.

Por su parte, alirocumab está indicado en adultos con hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta, como tratamiento complementario a la dieta en combinación con una estatina o una estatina con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que no consiguen alcanzar sus objetivos de cLDL con la dosis máxima tolerada de estatinas, o bien en monoterapia o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes con intolerancia o contraindicación a las estatinas.

También se están llevando a cabo ensayos clínicos con bococizumab, con el fin de evaluar su eficacia y seguridad en similares indicaciones en pacientes con alto riesgo de episodios cardiovasculares.

La disponibilidad de estos fármacos permitirá evaluar si descensos de cLDL hasta cifras extraordinariamente bajas se asocian a reducciones mayores en la tasa de complicaciones cardiovasculares.

Descripción de los nuevos fármacos

Evolocumab (Repatha®) es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano producido mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino. Alirocumab (Praluent®) es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante. Bococizumab (RN316) es un anticuerpo monoclonal IgG2 humanizado.

Mecanismo de acción

La PCSK9 es una glucoproteína de 692 aminoácidos (PC, de «protein convertase»; S, de la homología estructural de estas proteínas con otras de *Bacillus subtilis*; K, de kexina, una proteína de las levaduras, y 9 porque es la proteína número 9 de esta familia de endoproteasas). Se trata de una enzima codificada por el gen del mismo nombre, que se expresa principalmente en el hígado, pero también en intestino delgado, riñón y sistema nervioso central. Esta proteína se une a los R-LDL en la superficie de los hepatocitos para estimular su degradación en los lisosomas hepáticos. El R-LDL es el principal receptor que elimina el LDL circulante; por tanto, la disminución en los niveles de R-LDL por medio de la PCSK9 tiene como resultado mayores niveles plasmáticos de cLDL. Es decir, la actividad de la PCSK9 reduce el número de R-LDL en el hígado, lo que eleva consecuentemente los niveles de LDL en plasma.

Partiendo de estos datos, la PCSK9 se ha establecido como una diana terapéutica para el manejo de la hipercolesterolemia. La estrategia de bloqueo mediante anticuerpos monoclonales es la que ha alcanzado mayor éxito. Así, evolocumab y alirocumab se unen con alta afinidad y especificidad a la proteína PCSK9, impidiendo su unión a R-LDL, lo que aumenta el número de receptores LDL disponibles para eliminar LDL y por consiguiente reducen los niveles de cLDL.

Papel del farmacéutico comunitario

- Aportar información sobre aspectos relacionados con el estilo de vida que debe acompañar al tratamiento farmacológico.
- Detectar situaciones que puedan contraindicar la utilización del medicamento.
- Sospechar posibles reacciones adversas o interacciones farmacológicas que puedan tener relevancia clínica.
- Detectar posible ineficacia por administración incorrecta.

“ Los farmacéuticos comunitarios han de aportar información sobre aspectos relacionados con el estilo de vida que debe acompañar al tratamiento farmacológico »

¿Qué aportan?

Los inhibidores de la PCSK9 aportan un importante beneficio en los pacientes que requieren otra opción de tratamiento para reducir sus niveles de cLDL. La reducción del cLDL hasta niveles deseables se asocia a un menor riesgo de episodios cardiovasculares, con un incremento de la supervivencia y con una mejor calidad de vida.

En los ensayos clínicos realizados con evolocumab, los datos referidos a pacientes con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta muestran descensos del 60-70% comparados con placebo, y del 40% frente a ezetimiba al cabo de 12 semanas, tanto en monoterapia como en asociación con otros hipolipemiantes, en pacientes que en muchos casos eran intolerantes o refractarios al tratamiento con las dosis máximas de estatinas de alta potencia. Asimismo, en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica se han obtenido reducciones del 15-32% en los niveles de cLDL al cabo de 12 y 24 semanas.

Por su parte, comparado con placebo alirocumab ha demostrado reducir los niveles de cLDL un 62% a las 24 semanas, con una reducción constante durante un periodo de 78 semanas de tratamiento, así como una reducción superior al 50% en comparación con ezetimiba después de 24 semanas de tratamiento con la dosis más baja (75 mg). La mayoría de los pacientes que reciben alirocumab alcanzan el objetivo de niveles de cLDL (70-100 mg/dL) con esta dosis.

En resumen

- La **hipercolesterolemia** es la dislipemia más frecuente y constituye uno de los principales factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.
- Las **estatinas** constituyen el tratamiento farmacológico de elección; sin embargo, en algunos casos no son suficientes para conseguir un control adecuado del cLDL. Además, un 15% de los pacientes presentan **intolerancia** a las estatinas.
- La PCSK9 es una glucoproteína que se une a los R-LDL para estimular su degradación en los lisosomas hepáticos. La actividad de la PCSK9 reduce el número de R-LDL, lo que eleva consecuentemente los niveles de LDL en plasma.
- La PCSK9 se ha establecido como una **nueva diana terapéutica** para el manejo de la hipercolesterolemia. La estrategia que ha alcanzado mayor éxito es el **bloqueo de la PCSK9 mediante anticuerpos monoclonales (evolcumab, alirocumab y bococizumab)**.
- Los **inhibidores de la PCSK9** constituyen una importante **innovación terapéutica**, ya que mejoran considerablemente la eficacia clínica en relación con el tratamiento estándar. Además, constituyen una novedad desde el punto de vista molecular, ya que poseen un mecanismo de acción innovador y mejoran el perfil toxicológico de la terapia estándar.
- Los inhibidores de la PCSK9 **no son la primera opción de tratamiento** en una hiperlipidemia leve a moderada. Están destinados al tratamiento de pacientes con alto riesgo cardiovascular que carecen de otras opciones farmacológicas.
- Los resultados a largo plazo arrojarán más luz sobre la eficacia de estos fármacos en la reducción del riesgo de episodios cardiovasculares, así como sobre su seguridad a largo plazo.

Un aspecto relevante que debe tenerse en cuenta es el buen perfil de seguridad de estos fármacos. En los ensayos clínicos realizados hasta el momento, se han detectado episodios adversos escasos, leves y clínicamente irrelevantes. Además, los pacientes toleran muy bien la administración subcutánea una o dos veces al mes, y pocos interrumpen el tratamiento debido a reacciones locales en el lugar de inyección.

Estos fármacos constituyen una importante innovación terapéutica, ya que suponen una aportación sustancial a la terapéutica estándar debido a la relevancia sanitaria de las indicaciones autorizadas, la escasez de alternativas farmacológicas, la magnitud de los efectos obtenidos, la persistencia del efecto durante periodos prolongados, el amplio

margen de seguridad mostrado hasta el momento, su nuevo mecanismo de acción hipolipemiante (actuación sobre los procesos bioquímicos de eliminación de cLDL del torrente circulatorio) y su óptima adherencia (se administran en inyección subcutánea convencional cada 2 o 4 semanas).

Precauciones

Los inhibidores de la PCSK9 logran reducir el cLDL hasta niveles que nunca se han alcanzado con otros fármacos. Esto hace que exista un cierto grado de prevención, ya que, por el momento, se desconoce si el mantenimiento de valores tan bajos de cLDL podría tener consecuencias a largo plazo, por ejemplo sobre la función cognitiva.

Dada la ausencia de estudios de morbimortalidad en el momento actual y la limitada información sobre la seguridad a largo plazo, su uso se considerará preferentemente en situaciones clínicas de alto riesgo cardiovascular asociadas a elevaciones importantes de cLDL, en las cuales existen opciones de tratamiento muy limitadas (siempre asociado a la dosis máxima tolerada de estatinas).

Los resultados a largo plazo arrojarán más luz sobre la eficacia de estos fármacos en términos de reducción del riesgo de episodios cardiovasculares, así como sobre su seguridad a largo plazo. ●

Bibliografía

- Dawber TR, Moore FE, Mann GV. Coronary heart disease in the Framingham Study. *Am J Public Health.* 1957; 47:4-24.
- European Medicines Agency (EMA). Repatha®. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/CHMP/222019/2015.
- European Medicines Agency (EMA). Praluent®. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/CHMP/392430/2015.
- Lepor NE, Kerelakes DJ. The PCSK9 inhibitors: a novel therapeutic target enters clinical practice. *Am Health Drug Benefits.* 2015; 8(9): 483-489.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2016. Informe de Posicionamiento Terapéutico de evolcumab (Repatha®) en hipercolesterolemia.
- Navarro EP, Kolozziejczak M, Schulze V, et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015; 163(1): 40-51.
- Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015; 372(16): 1.489-1.499.
- Roth EM, Taskinen MR, Ginsberg HN, et al. Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: results of a 24 week, double-blind, randomized Phase 3 trial. *Int J Cardiol.* 2014; 176(1): 55-61.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolcumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015; 372(16): 1.500-1.509.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994; 344: 1.383-1.389.
- Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Medicine.* 2015; 13: 123.