



GRADO EN FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

(REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA)

CURSO ACADÉMICO 2013-2014

TÍTULO:

**PERSPECTIVAS DE FUTURO TRATAMIENTO DE
HIPERCOLESTEROLEMIA: POSIBLE UTILIDAD DE
ANTICUERPOS ESPECÍFICOS (“BIOLOGICS”) CONTRA PCSK9.**

AUTOR:

TRIANA VILLALOBOS NAVARRO

TUTOR ACADÉMICO:

DR. D. JUAN ANTONIO REIG MACIA

Presentado el día 28 de mayo de 2015 en el Decanato de Farmacia.

ÍNDICE

1. Resumen.
2. Mecanismos moleculares que asocian hipercolesterolemia (alta LDL) y patología cardiovascular.
 - 2.1 Metabolismo lipoproteico.
 - 2.2 Procesos inflamatorios.
 - 2.3 Endotelio Vascular.
3. Farmacoterapia usual con estatinas, efectos pleiotrópicos y posibles efectos secundarios.
 - 3.1 Ensayos clínicos con estatinas.
 - 3.2 Efectos adversos de las estatinas.
 - 3.3 Estatinas y disfunción vascular.
 - 3.4 Inmunomodulación y estatinas.
4. Posible papel de la PCSK9 en la regulación de los niveles de colesterol y perspectivas de utilidad clínica de sus inhibidores.
 - 4.1 PCSK9: función y mecanismo.
 - 4.2 Ensayos clínicos.
 - 4.3 Inhibidores PCSK9 en hipercolesterolemia primaria.
 - 4.3.1 REGN7277/SAR236553.
 - 4.3.2 AMG 145.
 - 4.4. Inhibidores PCSK9 para hipercolesterolemia heterocigótica familiar.
 - 4.5 Seguridad de los inhibidores PCSK9.
 - 4.6 El futuro de los inhibidores PCSK9.
5. Conclusiones.
6. Bibliografía.

1.- RESUMEN:

Altos niveles de LDL en sangre favorecen su captación por macrófagos, los cuales en condiciones específicas inician en el endotelio vascular la formación de una lesión degenerativa inflamatoria o ateroma que lleva a la oclusión de la luz arterial y a la posible formación de trombos que pueden llevar a la falta de riego sanguíneo en zonas vitales. El descubrimiento del papel regulador de la expresión de los receptores para LDL (LDL-R) ha permitido la utilización de una batería de fármacos que tratan de reducir los niveles de LDL y el riesgo de patología cardiovascular. Las estatinas son los fármacos más utilizados ya que inhiben la síntesis de colesterol y favorecen la expresión de LDL-R. No obstante, estos fármacos afectan otros mecanismos moleculares que pueden derivar en efectos secundarios a largo plazo. Por este motivo, se siguen buscando alternativas terapéuticas. La PCSK9 es una proteína que sintetiza el hígado y que una vez secretada se une al LDL-R, tras la internalización del complejo LDL-R/LDL esta proteína favorece el re-direccionamiento del complejo hacia el lisosoma donde se degradan los componentes. El descubrimiento de que personas con mutaciones de esta proteína tuvieron bajos niveles de LDL llevó a plantear la posibilidad de un uso terapéutico de los inhibidores de PCSK9 en el tratamiento de la hipercolesterolemia. La inhibición de la síntesis de la proteína RNAi o la inhibición directa con anticuerpos monoclonales evitaría la degradación lisosomal de los LDL-R incrementándose su velocidad de reciclado y su actividad en la membrana y por lo tanto favoreciendo la internalización de LDL que disminuirían en sangre.

Recientes estudios en fase clínica con anticuerpos monoclonales, tanto en presencia como en ausencia de estatinas, permite plantear perspectivas terapéuticas interesantes para el tratamiento de la hipercolesterolemia.

2.- MECANISMOS MOLECULARES QUE ASOCIAN LA HIPERCOLESTEROLEMIA (ALTA LDL) A LA PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR.

Para poder entender la relación que existe entre la hipercolesterolemia y la patología cardiovascular hay que comenzar hablando acerca de las lipoproteínas, y es que en los mamíferos, el sistema de transporte de lipoproteínas sirve para muchas funciones que son cruciales en la supervivencia, incluyendo el transporte inicial de grasas procedente de la dieta desde el intestino hasta el hígado, el transporte secundario de las moléculas de colesterol debidamente procesado a los tejidos periféricos para la producción de hormonas esteroideas y la síntesis de membrana, y el procesamiento de ácidos grasos libres que como última instancia servirán como fuente de energía para necesidades inmediatas y futuras¹.

De entre todas las funciones mencionadas, nos centraremos en el transporte del colesterol por el plasma, puesto que es el principal protagonista del trabajo.

Si tuviéramos que encontrar una descripción para el término lipoproteína, podríamos decir que son complejos macromoleculares compuestos por proteínas y lípidos que transportan masivamente las grasas por todo el organismo humano.

En su estructura pueden diferenciarse dos partes: el núcleo, formado por colesterol hidrofóbico (esterificado) y triglicéridos, y su revestimiento, formando por una barrera externa de fosfolípidos hidrofílicos y colesterol libre. Debemos añadir, que en la barrera externa, cada partícula lipoproteica incluye un conjunto de apolipoproteínas bien conservado, que le da al complejo integridad estructural (debido a su carácter anfipático se encuentran junto a los fosfolípidos formando la envoltura), permiten el montaje de las lipoproteínas y su secreción, además les proporciona un mecanismo para la unión al receptor.

¹ Genest J. Lipoprotein disorders and cardiovascular risk. J Inherit Metab Dis 2003; 26: 267–87

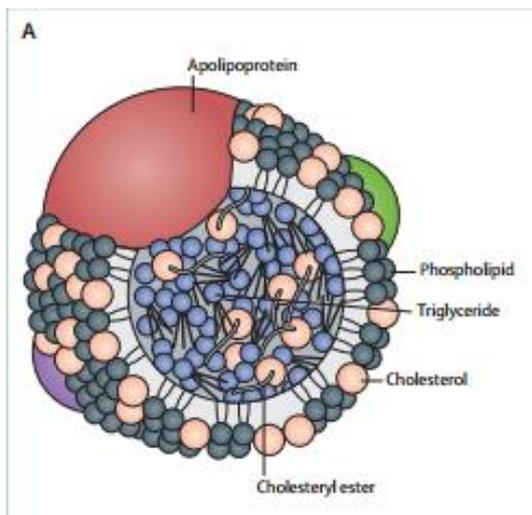


Figura 1: Componentes estructurales de la lipoproteína, imagen perteneciente a un libro de medicina cardiovascular titulado: “Lipoprotein Disorders and Cardiovascular Disease”

Las lipoproteínas han estado tradicionalmente clasificadas de acuerdo a su tamaño y densidad en: quilomicrones, remanentes de quilomicrones y VLDL (very-low-density lipoproteins) en lo que se refiera a las más grandes y ligeras, y por otra parte las LDL (low-density lipoproteins) y HDL (high-density lipoproteins) en cuanto a las más pequeñas pero más pesadas.

El metabolismo de estas lipoproteínas tiene un papel muy importante en lo que a aterogénesis se refiere, puesto que como ya se ha mencionado en el resumen, altas concentraciones plasmáticas de colesterol aumentan las probabilidades de formación de una placa de ateroma, y por lo tanto de la aparición de eventos cardiovasculares. La cantidad de colesterol en sangre está inevitablemente relacionado con la presencia de las lipoproteínas, pues son estas las encargadas de su transporte.

El intestino absorbe las grasas de la dieta y las empaqueta en los quilomicrones, que son transportados hacia los tejidos periféricos por la sangre. En los músculos y tejidos adiposos, la encima lipoproteína lipasa es la encargada de romper los quilomicrones, y de esta forma los ácidos grasos entran en los tejidos. El quilomicron remanente es llevado al hígado, donde los lípidos son cargados en una apolipoproteína-B y secretados como VLDL. Estas

últimas son sometidas a lipólisis por la lipoproteína lipasa para formar moléculas LDL (ya cargadas con la Apo-B), llevadas por el hígado a la unión con receptores LDL.

Podría decirse que las partículas de LDL son el principal transportador de colesterol en los tejidos periféricos humanos, donde son internalizados mediante un receptor de LDL, lo que constituye un regulador esencial de la concentración plasmática de LDL.

Por el contrario, las HDLs son generadas por el intestino y el hígado a través de la secreción de apolipoproteínas A-I libres de lípidos. Estas ApoA-I más tarde reclutarán colesterol de los órganos periféricos a través de la acción del transportador ABCA1, creando así las moléculas de HDL nacientes; este mecanismo protege a las apoA-1 de ser rápidamente degradadas en los riñones y permite la creación de un flujo de colesterol desde los tejidos (macrófagos incluidos) al hígado a través de la acción de ABCA1, a diferencia de los HDL maduros, que también promueven este flujo de colesterol pero por la acción de ABCG1. La producción tanto de ABCA1 como de ABCG1 está regulada por un receptor nuclear de los macrófagos.

Y, ¿Cómo se convierten en HDL maduros, los HDL nacientes? Mediante la esterificación del colesterol libre recogido en los tejidos, a través de la enzima LCAT (“lecitin colesterol acyltransferase”). El contenido en colesterol de las HDL es transportado al hígado, donde los lípidos son transformados por las enzimas lipasas hepáticas.

Una vez hemos conocido las lipoproteínas y hemos hablado de su metabolismo y función en la regulación de la concentración plasmática de colesterol, podemos afirmar que: hay evidencia epidemiológica suficientemente consistente para poder afirmar, que un incremento de las concentraciones de colesterol LDL está asociado con un aumento del riesgo de infarto de miocardio y muerte vascular.²

² LEwington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55000 vascular deaths. Lancet 2007;370:1829-39).

Por otro lado, se ha demostrado que una temprana y excesiva exposición al colesterol LDL, debida normalmente a una mutación de un gen relacionado con el receptor LDL, lleva a una temprana y marcada aterotrombosis.

Si esta población, con el gen defectuoso, es comparada con individuos sanos, en los que la aterosclerosis suele expresarse a partir de los 50 o 60 años, notamos que, con una copia de un gen relacionado con el receptor LDL defectuoso los primeros síntomas comienza a aparecer con 30 o 40 años, sin embargo, aquellos que han heredado dos copias de un gen defectuoso relacionado con los receptores LDL o aquellos que han heredado defectos genéticos combinados podrían sufrir un infarto de miocardio y una apoplejía cardiovascular siendo aún adolescentes o con apenas 20 años.

Aprovechando la mención a la importante carga genética que hay sobre la aparición de altas concentraciones plasmáticas de colesterol, vamos a hablar un poco de los diferentes tipos de mutaciones que afectan a esta patología.

Y es que según su origen, las dislipemias pueden ser primarias (de causa genética), o bien secundarias a otra patología o trastorno metabólico como puede ser la diabetes mellitus, el hipotiroidismo, un consumo mayor de grasas saturadas, etc. En la mayoría de los casos, la expresión fenotípica es el resultado de la interacción de factores genéticos y ambientales.

Las dislipemias primarias están presentes en casi un 10% de la población general, constituyendo por tanto un importante problema de salud pública. Las principales dislipemias (hiperlipidemias) genéticas y los genes implicados se describen en la siguiente tabla en la que veremos cómo las dislipemias primarias pueden dividirse en 5 grandes grupos. Desarrollaremos solo dos tipos: la hipercolesterolemia familiar (que será muy nombrada más adelante) y la hipercolesterolemia asociada a NARC1 (aunque como veremos más adelante, los defectos en ese gen pueden ser beneficiosos).

	gen afectado
HIPERCOLESTEROLEMIAS PURAS	
A. Hipercolesterolemias Monogénicas (afección de 1 gen)	
A.I. Hipercolesterolemias Autosómicas Dominantes	
Hipercolesterolemia Familiar	receptor LDL
Apo B defectuosa familiar	Apo B
Hipercolesterolemia asociada a NARCI	PCSK-9
A.II. Hipercolesterolemias Recesivas	
Hipercolesterolemia autosómica Recesiva	ARH
Hipercolesterolemia Asociada a Sitosterolemia	ABCG5/8
B. Hipercolesterolemia Poligénica	Desconocido
HIPERLIPEMIAS MIXTAS	
A. Hiperlipemia Familiar Combinada	Desconocido
	(Cr 1,11,16)
B. Disbetalipoproteinemia	Apo E
HIPERTRIGLICERIDEMIAS	
Hipertrigliceridemia Familiar	Desconocido
Hiperquilomicronemia	LpL,C-H
HIPERALFALIPOPROTEINEMIAS (HDL alto)	Apo-AI
HIPOALFALIPOPROTEINEMIAS (HDL < 35 mgdL)	ABCA1
	ApoA-I, GBA

Tabla 1: diferentes tipos de hipercolesterolemias procedentes de una mutación genética, y gen mutado.

HIPERCOLESTEROLEMIAS MONOGÉNICAS

Hipercolesterolemias autosómicas dominantes

Hipercolesterolemia Familiar: representa cerca del 70% de todas las hipercolesterolemias autosómicas dominantes y afecta por igual a varones y mujeres desde el nacimiento, siendo la variante heterocigótica la forma más frecuente de la enfermedad. La patología está causada por mutaciones en el gen del receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) , lo que causa el aumento de las concentraciones plasmáticas de colesterol y de colesterol LDL

(cLDL), que lleva asociado una elevada incidencia de enfermedad cardiovascular prematura especialmente coronaria.

En la forma heterocigota, las concentraciones de colesterol suelen doblar los valores normales y la enfermedad cardiovascular se hace evidente a partir de los 30 años.

Por otro lado, la forma homocigota suele presentar concentraciones plasmáticas de colesterol por encima de los 800mg/dL al momento de nacer. En estos individuos, la aparición de xantomas y el desarrollo de estenosis aórtica y de enfermedad coronaria suele ser durante la primera década de vida, causando la muerte de forma súbita entre los 6 y 12 años³.

Sin embargo, la expresión fenotípica no es igual para todo el mundo, por lo que pueden haber casos en los que se llegue a la vida adulta con escasas manifestaciones clínicas.

Hipercolesterolemia asociada a NARC1: es poco frecuente e indistinguible de la hipercolesterolemia familiar, aunque en algunos casos las concentraciones de colesterol podrían ser más altas y el desarrollo de enfermedad cardiovascular más temprana . La proteína NARC-1 (Neural Apoptosis-Regulated Convertase-1) perteneciente a la familia de las convertasas, juega un papel muy importante en la eliminación mediante endocitosis de las partículas LDL mediada por receptor, participando así en la homeostasis del colesterol.

Una vez que hemos hablado de la hipercolesterolemia, pasemos a comentar los mecanismos moleculares que la relacionan con la patología cardiovascular, y es que para que se forme una placa de ateroma, la pared arterial tiene que ir previamente engrosándose, lo que lleva a un estrechamiento del lumen de la arteria y la cantidad de sangre administrada al órgano se reduce muchísimo, afectando más frecuentemente al corazón y el cerebro. Estas placas pueden

³ Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS: The metabolic and molecular basis of inherited disease. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS y Valle D editors. Familial Hypercholesterolemia. New York, McGraw-Hill 2001, 120: p.2863.

romperse de repente, causar un coágulo y producir un infarto de miocardio o un ictus cerebral.

Metabolismo lipoproteico

El transporte de lípidos, incluyendo el colesterol, por las lipoproteínas en la sangre y su metabolismo, está muy relacionado con el inicio y la progresión de la placa de ateroma. Las dos lipoproteínas más abundantes son LDL y HDL, por lo que algunos aspectos de su metabolismo (explicado ya en esta pregunta) pueden servir de diana farmacológica para la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Si nos centramos un poco en las LDL, ya que son las que transportan el “colesterol malo”, vemos como las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B, como por ejemplo las LDLs, son las que se necesitan para el desarrollo de la aterosclerosis. La progresión de la enfermedad aterosclerótica y la aparición de las incidencias coronarias y cerebrovasculares pueden verse reducidas con el uso de inhibidores de la HMG-CoA reductasa, más explicados en la siguiente pregunta. Otra manera de reducir los niveles de LDL y frenar el avance de la placa aterosclerótica es aumentar el número de receptores de LDL funcionales en la superficie del hepatocito, pero de esto y de cómo aumentar la reutilización de los mismos con inhibidores de PCSK9 hablaremos más adelante.

Procesos inflamatorios

Los procesos inflamatorios (como aquellos que envuelven lípidos biológicamente activos o el sistema renina-angotensina-aldosterona) son cruciales para el desarrollo de la placa de aterosclerosis. Por lo que muchos componentes de estos procesos son las dianas de muchas intervenciones (tanto en uso como aun en desarrollo) para tratar la enfermedad cardiovascular esclerótica.

Los lípidos biológicamente activos, que se han mencionado, activan receptores, normalmente receptores acoplados a proteínas G, e inducen una cascada de señalización intracelular. Estos lípidos han sido implicados en la patogénesis

de aterosclerosis, por lo que los enzimas que los generan y los receptores que median sus acciones son atractivas dianas para la terapia.

Las prostaglandinas son una familia de lípidos activos biológicamente que están generados por el ácido araquidónico, presente en las membranas del plasma. Muchos mecanismos están implicados en los efectos de las prostaglandinas y sus receptores en aterosclerosis, incluyendo el control de la activación plaquetaria y la peroxidación de los lípidos, así como el reclutamiento de leucocitos.

Los leucotrienos son otra familia de lípidos biológicamente activos derivados del ácido araquidónico. Los leucotrienos son hidrolizados y tras esto se pueden unir y activar sus receptores expresados por células vasculares y leucocitos promoviendo el reclutamiento de más leucocitos en la pared vascular.

Los ácidos grasos insaturados en la posición sn-2 de fosfolípidos son propensos a la oxidación en la capa íntima arterial y es evidente que los resultantes fosfolípidos oxidados tienen actividad proinflamatoria y contribuyen a la aterogénesis.

Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

El sistema renina-angiotensina-aldosterona es un regulador crucial de la presión sanguínea y tiene un papel fundamental en la aterogénesis. Se hicieron varios estudios con los que llegaron a la conclusión de que los efectos proaterogénicos al activar este sistema no se debían únicamente al aumento de la presión sanguínea. Y es que, estudios con ratones, llevaron a la conclusión de que una infusión constante de angiotensina II promovía la aterosclerosis en ratones hiperlipidémicos, independientemente de los cambios en la presión sanguínea en arterias ^{4,5}. Visto esto, se continuaron haciendo ensayos con animales y se llegó a la conclusión que mediante la inhibición con fármacos o por defecto genético de alguno de estos tres componentes del

⁴ Daugherty, A., Manning, M. W. & Cassis, L. A. Angiotensin II promotes atherosclerotic lesions and aneurysms in apolipoprotein E-deficient mice. *J. Clin. Invest.* 105, 1605–1612 (2000)

⁵ Weiss, D., Kools, J. J. & Taylor, W. R. Angiotensin II-induced hypertension accelerates the development of atherosclerosis in apoE-deficient mice. *Circulation* 103, 448–454 (2001).

sistema renina-angiotensina-aldosterona se reducía eficazmente la formación de la placa de ateroma independientemente de la reducción de la presión sanguínea. Un ejemplo de diana farmacológica en humanos es la enzima ACE (“Angiotensin-I-converting enzyme”), que convierte la angiotensina I en angiotensina II, a partir de la que se han diseñado inhibidores muy eficaces ⁶

Procesos celulares en la lesión aterosclerótica

Las células endoteliales forman una continua capa en la superficie luminal de la arteria en la lesión aterosclerótica, de sustancias vasoactivas en respuesta a factores medioambientales y sirve como un órgano muy importante paracrino y autocrino que regula la contracción de dicha pared y su composición celular. El óxido nítrico derivado del endotelio (eNOS) media la vasodilatación, inhibe la agregación plaquetaria y la adhesión de leucocitos y disminuye la proliferación vascular del músculo liso. El eNOS, protege, por lo tanto, a la vasculatura; la disminución de la biodisponibilidad de NO está normalmente asociado a un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. Por lo tanto estas células tienen un papel crucial en el reclutamiento y adhesión de leucocitos, cuya infiltración en las lesiones es una característica destacada de la aterosclerosis. Lo que hacen las células endoteliales es poner en su superficie celular moléculas de adhesión. La deficiencia en las moléculas de adhesión vascular 1 (VCAM1) tiene efectos superiores a la deficiencia de moléculas de adhesión intercelular 1 (ICAM1) o de selectinas plaquetarias (P selectin) ⁷. Además la expresión del gen que codifica las moléculas de adhesión CD44 está regulado específicamente en las lesiones aterotrombóticas y la supresión de este gen lleva a un reducido reclutamiento de monocitos y por lo tanto menos desarrollo

⁶ Yusuf, S. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 342, 145–153 (2000). This trial was the first to show that ACE inhibition is cardioprotective even in individuals who do not have high blood pressure; this finding is consistent with mechanistic studies in experimental animals and humans that indicate that the renin–angiotensin–aldosterone system can have direct proatherogenic effects. This trial led to the increased use of ACE inhibition in patients at high risk of cardiovascular events who do not have high blood pressure.

⁷ Cybulsky, M. I. et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J. Clin. Invest.* 107, 1255–1262 (2001).

de aterosclerosis ⁸. Por lo tanto, bloquear una o varias de estas moléculas de adhesión puede ser una buena estrategia para reducir la formación de la lesión.

Endotelio vascular

Una propiedad importante de las células endoteliales, es su habilidad de notar cambios en las dinámicas de flujo vascular. Cuando las condiciones de flujo son normales (laminares), las células endoteliales producen una pequeña cantidad de moléculas de adhesión, pero cuando el flujo se vuelve turbulento, la producción de estas aumenta.

El reclutamiento de monocitos a la capa íntima arterial, y su diferenciación en macrófagos, son los eventos celulares primarios durante la iniciación de la lesión, y este reclutamiento continúa durante la expansión de la lesión aterotrombótica. A partir de aquí, numerosos mediadores serán atraídos por los monocitos durante el desarrollo de la lesión,

Una vez la lesión aterosclerótica ha llegado a la capa íntima, macrófagos derivados de los monocitos desempeñan diferentes funciones como la acumulación intracelular de lípidos y la secreción de un amplio rango de quimiocinas, citoquinas y proteasas.

En la presencia de citoquinas como interferón- γ , factor de necrosis tumoral (TNF) y el factor estimulador de colonias de granulocitos/macrófagos; los macrófagos se activan por la vía clásica. Este tipo de macrófagos activados producen la sintasa de óxido nítrico y secretan IL-1 β , IL-6 y TNF.

Por el contrario con la también presencia de otros estímulos incluyendo IL4 y IL13 los macrófagos son activados por un camino alternativo; este tipo de macrófagos activados ayudan en la resolución de la inflamación mediante el aumento de la actividad endocítica mediada por los receptores scavenger de clase A y por los receptores de manosa de macrófagos.

⁸ Cuff, C. A. et al. The adhesion receptor CD44 promotes atherosclerosis by mediating inflammatory cell recruitment and vascular cell activation. J. Clin. Invest.108, 1031–1040 (2001).

Hay que añadir que la importancia de las diferentes clases de macrófagos está todavía siendo investigada.

Por último, comentar que la función de los macrófagos está regulada por los receptores “Toll-like” (TLRs), que son receptores que reconocen patrones envueltos en la iniciación de la respuesta inmune innata. Los genes que codifican muchos TLRs se expresan en la lesión aterosclerótica.

Una vez dicho todo esto, no nos podemos olvidar que las HDL también están presentes, y tienen varias propiedades antiaterogénicas, por ejemplo, pueden promover la actividad de la sintasa 3 de óxido nítrico (también conocida como eNOS) y así aumentar la biodisponibilidad del óxido nítrico. Además las HDL tienen actividad antiinflamatoria, tanto *in vitro* como *in vivo*. De hecho un estudio hecho con HDL ha revelado que un gran número de proteínas están ligados a HDL, incluyendo proteínas envueltas en los procesos de inflamación, regulación del complemento e inmunidad innata⁹.

3.- FARMACOTERAPIA USUAL CON ESTATINAS, EFECTOS PLEIOTRÓPICOS Y POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS.

Las estatinas, son los fármacos de primera elección en el tratamiento de la hipercolesterolemia y de la prevención primaria y secundaria de enfermedades cardiovasculares (principal causa de muerte en el mundo desarrollado), ya que inhiben uno de los enzimas que participan en la síntesis del colesterol: la 3-hydroxy-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Esta enzima, cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, un metabolito clave en la biosíntesis de colesterol. Su bloqueo se produce debido al gran parecido estructural entre estos fármacos y la molécula de HMG-CoA. La afinidad de las estatinas por la enzima es de 1.000 a 10.000 veces la del sustrato natural. La inhibición de las estatinas se produce de forma competitiva, parcial y reversible.

⁹ Vaisar, T. et al. Shotgun proteomics implicates protease inhibition and complement activation in the antiinflammatory properties of HDL. J. Clin. Invest. 117, 746–756 (2007).

El bloqueo de la síntesis hepática del colesterol produce una activación de las proteínas reguladoras SREBP (sterol regulatory elements-binding proteins), que activan la transcripción de proteínas y, por tanto producen una mayor expresión del gen del receptor de LDL y un aumento así en la cantidad de receptores funcionales en el hepatocito.

Por otra parte, se ha demostrado que las estatinas también producen la inhibición del antígeno 1 asociado con la función de los linfocitos (LFA-1: "lymphocyte function-associated antigen-1"). La LFA-1 es una glucoproteína de la familia de las integrinas expresada por la superficie de los leucocitos. Cuando la LFA-1 es activada por determinados receptores, se une a la molécula de adhesión intracelular-1 (ICAM-1 o CD54) y estimula la extravasación de los leucocitos y la activación de los linfocitos T. Esto significa que la LFA-1 es un agente proinflamatorio y que su inhibición es beneficiosa en procesos como la artritis reumatoide y el rechazo de homoinjertos. Las estatinas, y en especial la Lovastatina, se unen a un sitio de dominio de LFA-1, actualmente designado sitio de Lovastatina. Se trataría de uno de los mecanismos antiinflamatorios y, por ende antiaterogénicos que poseen las estatinas.

Clínicamente hablando, y como ya hemos dicho anteriormente, los efectos de las estatinas conducen a una disminución del riesgo cardiovascular, pudiendo, pues, decir que hay cinco mecanismos por los cuales las estatinas podrían prevenir las enfermedades cardiovasculares:

1. Disminuyendo de forma directa los niveles de colesterol.
2. Mejorando la función endotelial.
3. Modulando la respuesta inflamatoria.
4. Estabilizando la placa de ateroma.
5. Previendo la formación de trombo.

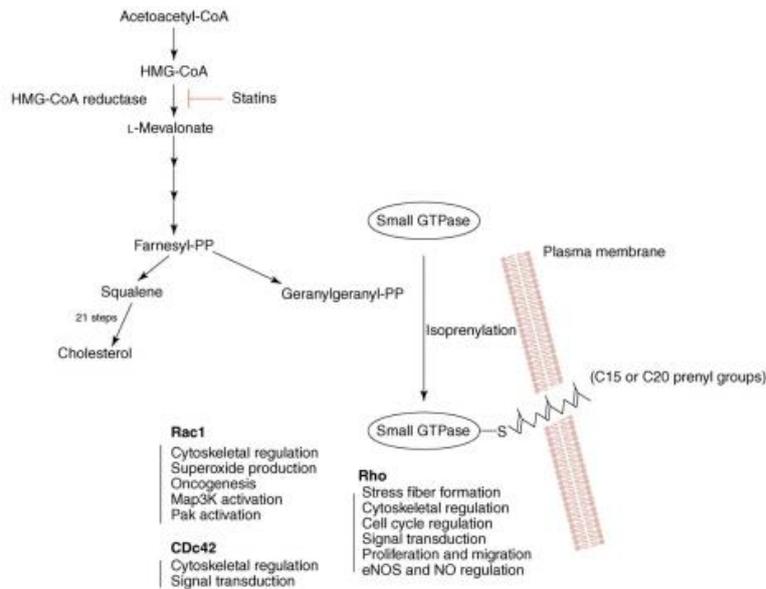


Figura 2: Síntesis de colesterol y efectos de la inhibición de la HMG-CoA reductasa por parte de las estatinas.

Por estas cinco razones, podríamos decir que las estatinas reducen la probabilidad de aparición de un evento cardiovascular no solo en pacientes hipercolesterolémicos sino que también lo hace en personas con unos niveles normales de colesterol en sangre que pueden padecer alguna enfermedad coronaria o estar dentro de un grupo de riesgo. De hecho, este grupo de pacientes son los mayores beneficiarios del tratamiento,

La primera estatina en aparecer en el mercado fue la Lovastatina en 1987, y tras esta han ido apareciendo otras entre las que podemos destacar la atorvastatina, la simvastatina, la pravastatina, la fluvastatina o la cerivastatina, que tuvo que ser retirada del mercado en el año 2001 por su miotoxicidad ¹⁰.

En España, se han convertido en los fármacos hipolipemiantes más prescritos mientras, que otros, también utilizados para este tipo de patología, como pueden ser los fibratos, las resinas de intercambio iónico o el ácido nicotínico y derivados, son escasamente utilizados.

¹⁰ Staffa et al. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. N Engl J Med 2002; 346:539-540.

Como hemos estado hablando, la principal indicación terapéutica de las estatinas es la reducción de los niveles de colesterol LDL (al que vulgarmente se le conoce como “colesterol malo”) plasmáticos. De esta manera consigue prevenir la aparición de enfermedades cardiovasculares o colaborar en su tratamiento, si el paciente ya la sufre.

En esta parte del trabajo, intentaremos exponer los diferentes papeles que pueden jugar las estatinas en enfermedades que no están mediadas por el colesterol. Además revisaremos algunos datos de ensayos clínicos revisados en un artículo del año 2007, de la revista *Trends in Molecular Medicine*, donde se intentaba defender la importancia clínica de las estatinas no solo para el tratamiento de la hipercolesterolemia, si no por sus efectos pleiotrópicos.

Ensayos clínicos con estatinas

Ya se ha comentado con anterioridad la gran importancia que tienen las estatinas en cuanto al tratamiento de la hipercolesterolemia, y es que es lógico que sea un fármaco consumido por más de 25 millones de personas en el mundo, y la terapia principal para millones de personas con riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular, no solo por la enorme extensión de población con altos niveles plasmáticos de colesterol, sino porque están avaladas por numerosos y muy famosos ensayos clínicos que han demostrado sus efectos en la prevención de enfermedades cardiovasculares, desde el año 1994 como: Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)¹¹, Cholesterol and Recurrent Events (CARE)¹², Long-term Intervention with Pravastatin in ISchemia Disease (LIPID)¹³, West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)¹⁴, Air

¹¹ Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (1994) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344, 1383–1389

¹² Sacks, F.M. et al. (1996) The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N. Engl. J. Med.* 335, 1001–1009

¹³ The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group (1998) Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N. Engl. J. Med.* 339, 1349– 1357

¹⁴ Shepherd, J. et al. (1995) Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N. Engl. J. Med.* 333, 1301–1307

Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS)¹⁵, and the Heart Protection Study (HPS)¹⁶ que corroboran la eficacia de las estatinas en prevención, tanto primaria como secundaria, de enfermedades coronarias. Esto es debido, a que el 60-70% del colesterol plasmático procede la síntesis hepática, y en este procedimiento, la HMG-CoA reductasa juega un papel fundamental, puesto que es el limitante de la velocidad con la que se lleva a cabo el camino biosintético. Por lo tanto, inhibiendo esta encima, conseguiremos una considerable reducción del colesterol LDL circulante, además de una regulación de los receptores LDL y un aumento del aclaramiento de las moléculas de LDL.

Parte de la seguridad que transmiten es debida a, como ya se ha dicho con anterioridad, la gran cantidad de estudios que las abalan, el primero realizado fue el 4S, publicado el 1 de noviembre de 1994 en la revista *The Lancet*, donde se medía la efectividad de la Simvastatina en la reducción de episodios cardiovasculares, y del que se extrajo una clara evidencia de la importante reducción del riesgo de muerte cardiovascular en pacientes con enfermedades coronarias. La evidencia que apoya la participación del colesterol en la aterosclerosis es irrefutable, porque el colesterol contribuye al desarrollo de la lesión aterosclerótica¹⁷. Por ejemplo, la modificación u oxidación de las moléculas de LDL (oxLDL) puede promover el proceso inflamatorio en la pared arterial, activar monocitos o macrófagos, aumentar la generación de radicales libres y llevar a una disfunción endotelial, que desembocará en aterosclerosis. La disminución de los niveles de oxLDL por la estatinas contribuye a algunos de los efectos que producen y dependen del colesterol.

Debido a la disminución de lípidos en sangre, las estatinas reducen la morbi-mortalidad de pacientes con insuficiencia cardíaca isquémica, porque la principal causa de esta patología es la aterosclerosis. Lo que es sorprendente,

¹⁵ Downs, J.R. et al. (1998) Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *J. Am. Med. Assoc.* 279, 1615–1622

¹⁶ Heart Protection Study Collaborative Group (2002) MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 360, 7–22.

¹⁷ Ross, R (1986) The pathogenesis of atherosclerosis – an update. *N engl. J Med.* 314, 488-500.

es que las estatinas también protegen al paciente de otras enfermedades cardíacas que no dependen del colesterol como la insuficiencia cardíaca no isquémica.

No podemos pasar por alto un dato muy importante, y es que tanto el nivel de eficacia como los beneficios del tratamiento temprano, como resultado de la terapia con estatinas, han sido mucho tiempo mejores que los efectos beneficiosos de las terapias que disminuyen el colesterol sin estatinas.

Además, las estatinas han resultado tener beneficios en enfermedades que nada tienen que ver con los niveles plasmáticos de colesterol como pueden ser las enfermedades reumatológicas y los accidentes cerebrovasculares¹⁸, esto es a lo que llamamos efectos pleiotrópicos de las estatinas.

Efectos adversos de las estatinas

En general, las estatinas son bien toleradas, pero la inhibición de la síntesis de colesterol, inhibe a su vez otras síntesis que lo tienen como intermediario, que pueden llevar a efectos no deseados.

La hepatotoxicidad y la miotoxicidad son los efectos secundarios más importantes de estos fármacos. La elevación de las transaminasas y la aparición de síntomas musculares (que pueden ir desde mialgias hasta formas más graves como la miopatía o la rabdomiólisis) son la forma de detectarlo. De todas formas, y como es lógico, conforme han ido sintetizándose nuevas estatinas se ha ido buscando tanto el mejorar la eficacia terapéutica, como el disminuir la aparición de reacciones adversas.

Por lo tanto, la aparición de efectos clínicos no deseados debemos tomarlo como algo orientativo, a continuación nombraremos los más frecuentes:

¹⁸ Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (1994) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 344, 1383–1389

- Trastornos gastrointestinales como estreñimiento, flatulencia, dispepsia, náuseas o diarrea.
- Trastornos del sistema nervioso como dolor de cabeza, mareo, parestesias e hipostesia.
- En la piel pueden ocasionar urticaria.
- Trastornos musculoesqueléticos anteriormente nombrados, entre los que se encuentran como muy frecuentes las mialgias.
- Trastornos endocrinos como alopecia, hiperglucemia e hipoglucemia, aunque son muy raros.
- Trastornos psiquiátricos entre los que destaca el insomnio.
- Trastornos generales como astenia, dolor torácico, dolor de espalda, fatiga, etc.
- Reacciones alérgicas.

De entre todo estos efectos adversos cabe destacar la diabetes, puesto que ensayos clínicos realizados con estatinas han demostrado que existe un pequeño aumento en el riesgo de padecer diabetes durante el tratamiento, sin embargo, los beneficios obtenidos del tratamiento por parte de la reducción en eventos cardiovasculares pesan más que esta posible aparición del efecto adverso. Esta consideración se hace tanto en pacientes con bajo como con alto riesgo de padecer diabetes. De hecho, las estatinas son el tratamiento de elección en para prevenir eventos macro vasculares en pacientes que ya padecen diabetes.

A parte de todos estos posibles efectos adversos nombrados, no podemos concluir este punto sin comentar la relación entre las estatinas y la isoprenilación, y es que como hemos dicho ya, al inhibir la síntesis de colesterol estamos afectando a otras muchas síntesis que quedan también bloqueadas.

Comentaremos, a modo de aclaración, que la isoprenilación de las proteínas ocurre en aquellas que contienen un CaaX como C-terminal, donde C es cisteína, a es un aminoácido alifático y X es cualquier aminoácido. En el genoma humano, hay más de 100 proteínas isopreniladas que contengan este final CaaX. El grupo isoprenilo es lipofílico y permite que estas proteínas se

anclen a la membrana celular, lo que en algunas situaciones es un requerimiento fundamental para la función biológica.

La isoprenilación se ve afectada en este tipo de tratamientos porque está mediada por Geranylgeranyl-PP, que a su vez proviene del Farnesyl, que proviene del L-mevalonato, cuya síntesis es impedida por las estatinas.

Algunos miembros de la familia de las GTP-asas, como por ejemplo Rho y Ras, son los principales sustratos para las modificaciones post-translacionales de la prenilación. Estas pequeñas proteínas de unión, son importantes reguladores de los filamentos de actina del citoesqueleto y de vías de señalización intracelular. En concreto cabría señalar que estas subfamilias, Ras y Rho, transducen estímulos extracelulares en las vías de señalización intracelular.

La subfamilia de la familia de GTPasas : Rho, (RhoA, Rac y Cdc42) son las mejor caracterizadas. Todas ellas tienen funciones específicas: en la forma de las células, su motilidad, la secreción y la proliferación. Por ejemplo, la activación de Cdc42 induce la creación de unas protuberancias en la superficie celular ricas en actina. Por otro lado, la activación de Rho y de su diana ROCK (siglas del inglés “ Rho-associated protein kinase”), regula la contracción del músculo liso vascular en hipertensión y espasmo coronario. Debido a que la colocación tridimensional de las proteínas intracelulares está regulado por reordenamientos del citoesqueleto, cambios inducidos por las estatinas en la actina del citoesqueleto podrían afectar al transporte intracelular, al tráfico en la membrana, a la estabilidad del ARN mensajero y a la transcripción de genes. Por todo esto, las estatinas pueden causar alteraciones en la formación del citoesqueleto y el ensamblaje de complejos de adhesión, inhibiendo la isoprenilación de RhoA¹⁹ al inhibir su mediador.

Además, la modulación de proteínas señalizadoras que dependen de las modificaciones post translacionales con isoprenoides también afectan a la función vascular.

¹⁹ Laufs, U. et al. (2000) Suppression of endothelial nitric oxide production after withdrawal of statin treatment is mediated by negative feedback regulation of rho GTPase gene transcription. *Circulation* 102, 3104–3110.

Lo mismo que ocurre con RhoA, ocurre con Rac, y es que también influencia proteínas encargadas de remodelar el citoesqueleto. Por lo que al inhibir su isoprenilación estamos alterando este remodelamiento.

Sin embargo, se ha descubierto que la inhibición de Rho y Rac con estatinas no tiene por qué tener solo efectos negativos. Inhibir la proteína Rho, puede mejorar la función endotelial en pacientes con enfermedades arteriales. Y la activación de Rac 1 en la pared vascular está asociada con aterosclerosis, hipertrofia cardíaca y disfunción endotelial. Por lo tanto, la inhibición de estas mediante las estatinas, puede tomarse también como un efecto pleiotrópico de las mismas.

Estatinas y disfunción vascular

En la primera pregunta del trabajo, se ha explicado la relación entre el colesterol y el endotelio vascular, y es que los elevados niveles de concentración plasmática de colesterol llevan a una disfunción endotelial, que es una de las primeras manifestaciones de la aterosclerosis, pues bien, las estatinas mejoran la función endotelial mediante la reducción de los niveles de colesterol plasmáticos. Sin embargo, en algunos estudios se ha visto como las estatinas mejoran dicha función endotelial antes incluso de que la reducción de los niveles de colesterol sean significativos.^{20,21} Esto es, en parte, mediado por la regulación de la sintasa endotelial de óxido nítrico (eNOS) en la presencia de hipoxia y oxLDL (que también puede reclutar leucocitos a la pared arterial y activa un factor de transcripción muy importante, el NF- κ B, que es crucial para la inducción de las moléculas de adhesión vascular VCAM-1 y de proteínas monocíticas quimiotácticas (MCP)).

Las estatinas afectan la expresión de eNOS y su actividad principalmente por tres mecanismos. Primero, incrementan su expresión prolongando la vida media del ARN mensajero, el mecanismo se da por la inhibición de RhoA

²⁰ Anderson, T.J. et al. (1995) The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. N. Engl. J. Med. 332, 488–493.

²¹ O'Driscoll, G. et al. (1997) Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. Circulation 95, 1126–1131

geranylgeranylación, por la alteración del citoesqueleto y por la localización del RNAm del eNOS. Segundo, las estatinas reducen la abundancia de caveolin-1, que es una proteína de membrana que se une a eNOS en caveolae, inhibiendo así la producción de NO directamente. Tercero, las estatinas pueden activar el camino de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)/ Proteína Akt kinasa. Akt es una serina/treonina quinasa que regula varias funciones celulares como la supervivencia, el crecimiento y la proliferación. Como Akt fosforila y activa eNOS, las estatinas pueden también aumentar la actividad de eNOS por el camino de PI3K/Akt.²²

Algunos agentes vasoconstrictores, como ET-1 (del inglés endothelin-1) o la angiotensina II, contrarrestan el efecto vasodilatador de NO y deben contribuir al desarrollo de aterosclerosis. Se ha descubierto que ET-1 está elevada en pacientes con aterosclerosis severa. Las estatinas inhiben la expresión de su precursor: preproET-1 y regulan los receptores de endotelina y angiotensina I de un manera dependiente de Rho-A.

Las estatinas también afectan al sistema fibrinolítico del músculo liso vascular y las células endoteliales. El inhibidor de tipo uno del activador de plasminógeno (PAI-1) es el mayor inhibidor endógeno del activador de plasminógeno tisular. Niveles elevados de PAI-1 son un factor de riesgo cardiovascular y está asociado con la enfermedad aterotrombótica. Las estatinas aumentan la expresión del activador de plasminógeno tisular e inhiben la expresión de PAI-1. Este efecto inhibitorio de las estatinas está mediado, en parte, también por la vía PI3K/Akt.²³

Las estatinas además, también inducen la expresión de Homo-oxigenasa-1 (HO-1), que es una proteína que responde al estrés, y es inducida en respuesta a la radiación UV, las citoquinas y los radicales libres. La inducción de HO-1 lleva a una degradación del grupo hemo a monóxido de carbono y biliverdina,

²² Simoncini, T. et al. (2000) Interaction of oestrogen receptor with the regulatory subunit of phosphatidylinositol-3-OH kinase. *Nature* 407, 538–541.

²³ Mukai, Y. et al. (2007) Phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase Akt negatively regulates plasminogen activator inhibitor type 1 expression in vascular endothelial cells. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 292, H1937–H1942.

que más tarde se convertirá en la antioxidante bilirrubina. Curiosamente, la HO-1 previene el desarrollo de aterosclerosis en ratones, pero hacen falta más estudios para determinar si algunos de los efectos anti escleróticos de las estatinas son mediados por la inducción de HO-1.

Inmunomodulación y estatinas

Las células inflamatorias tienen un papel muy importante en la aterosclerosis. La Inmunomodulación mediada por estatinas, contribuye a algunos de los efectos de estas que son independientes al colesterol. Por ejemplo, la Simvastatina inhibe la expresión de MHC II, que es súper expresada en miocarditis, esclerosis múltiple y artritis reumatoide. La presentación de antígeno requiere su endocitosis, procesamiento interno y presentación de MHC II en la superficie celular. Estos procesos envuelven todos cambios en la actina del citoesqueleto, controlada por pequeñas GTPasas. De hecho el efecto inhibitorio de las estatinas en la expresión de MHC II es revertido por mevalonato y GGPP, pero no por escualeno (figura 2).

Las estatinas disminuyen la expresión de macrófagos en el factor de necrosis tumoral y la interleucina (IL)-1 β , además también inhiben la proliferación de células mononucleares en sangre periférica.

Las estatinas también regulan el fenotipo de las células T, previenen enfermedades autoinmunes mediadas por los linfocitos T helper 1 e inducen la diferenciación de células Th2 dependientes de IL4 además de inducir la secreción de citoquinas Th2 antiinflamatorias.

Por último las estatinas se pueden unir a un nuevo sitio alostérico con la integrina β_2 , asociada a la proteína del antígeno 1, independiente de la producción de mevalonato. La inhibición de esta integrina puede disminuir la adhesión del linfocito a ICAM-1 y perjudicar la coestimulación de células T²⁴. Este es uno de los pocos efectos pleiotrópicos que se saben de las estatinas que no se relacionan con la inhibición de pequeñas GTPasas.

²⁴ Weitz-Schmidt, G. et al. (2001) Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. Nat. Med. 7, 687–692.

4.- POSIBLE PAPEL DE LA PCSK9 EN LA REGULACIÓN DE LOS NIVELES DE COLESTEROL Y PERSPECTIVAS DE UTILIDAD CLÍNICA DE SUS INHIBIDORES

Una vez hemos conocido lo que es la hipercolesterolemia, las graves consecuencias, en torno a patologías cardiovasculares, que conlleva, y su tratamiento con estatinas, centrémonos ahora en un nuevo tratamiento, que está en fase de investigación, y que probablemente revolucionará el mundo de la hipercolesterolemia.

La “Proteína convertase subtilisin/kexin type 9 “(PCSK 9) es una proteína secretada por los hepatocitos que juega un papel esencial en la degradación de los receptores de la lipoproteína LDL. Recientemente han surgido unos anticuerpos monoclonales, de los que hablaremos en esta parte del trabajo, como posibles inhibidores de esta PCSK 9 y han resultado ser un muy prometedor tratamiento para reducir los niveles plasmáticos de colesterol LDL, por lo que de entre todas las posibles alternativas al tratamiento con estatinas este es el más avanzado.

También comentaremos el avance de algunos de los ensayos clínicos que se están llevando a cabo con estos inhibidores, para el tratamiento de las dislipemias, que actualmente se encuentran en fase II o fase III y el papel clínico a nivel de tratamiento que podrían llegar a jugar en esta patología.

PCSK9: Función y mecanismo

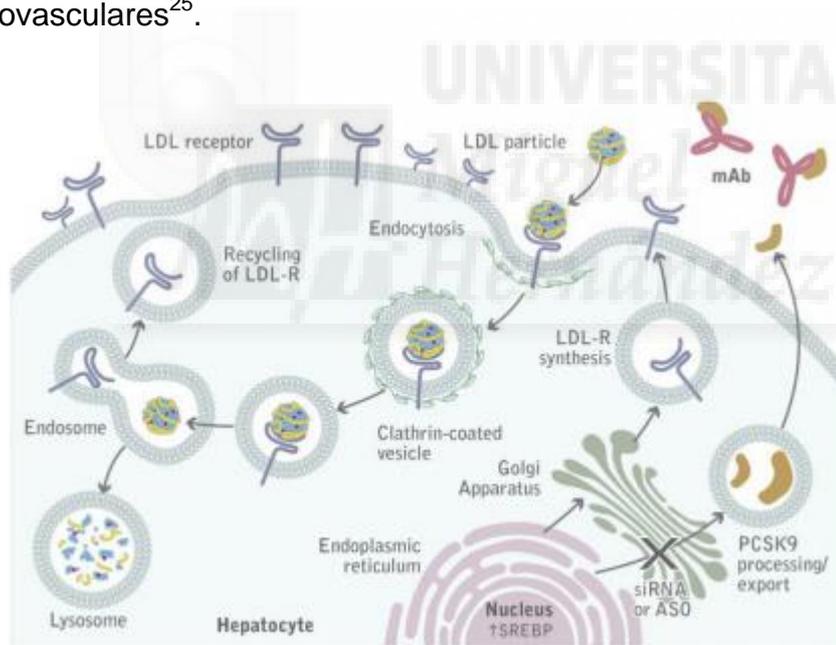
La PCSK 9, es una proteína que juega un importante papel en la homeostasis primaria del colesterol mediante la degradación de los receptores LDL.

Aunque el mecanismo no está claro todavía, si se sabe que el PCSK 9 está circulando por la sangre hasta que se une a los receptores LDL, dirigiéndolos al lisosoma, y mejorando su entrada en el hepatocito para la degradación, evitando así que, tras su internalización, vuelvan a ser expresados en la superficie celular, y reutilizados por parte de esta.

¿Y a que nos lleva todo esto? A una peor captación del colesterol circulante, dificultando su aclaramiento y por lo tanto a posibles aumentos en los niveles de colesterol LDL plasmáticos.

Lo que se está intentando con este nuevo descubrimiento, es bloquear esta proteína a través de inhibidores, y así aumentar el reciclaje de los receptores LDL que llevaría a una reducción de los niveles de colesterol LDL plasmáticos.

¿Cómo se llegó hasta esta nueva posible terapia? Se encontraron individuos con una mutación en el gen de la PCSK9 que les hacía perder la función, por lo que la deficiencia de PCSK9 heredada se asoció con menos degradación de los receptores LDL por parte del lisosoma, más expresión de estos en la superficie celular, una reducción de la concentración de colesterol LDL en sangre y a una marcada reducción en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares²⁵.



En esta imagen se ve como las proteínas PCSK9 (en color amarillo) se unen a los receptores de LDL y los acompañan y ayudan en su proceso de internalización y de degradación en el lisosoma.

²⁵ Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, Graham R, Garcia CK, Hobbs HH. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genet* 2005; 37: 161-165.

Después de 15 años de seguimiento en un estudio realizado: “The Atherosclerosis Risk In Communities” (ARIC) , que en castellano es traducido como “ El riesgo de aterosclerosis en comunidades”, llegaron a la conclusión de que los participantes con mutaciones en la PCSK9 que les privaban de su función, presentaban una reducción del 28% en los niveles de colesterol LDL y un 88% menos en riesgo de enfermedades coronarias; todo esto comparados con pacientes que mantenían intacta la función de la PCSK9 ²⁶. Por lo tanto, y como es lógico, la inhibición de la actividad de la PCSK9 se ha convertido en una diana farmacológica para la reducción de los altos niveles de colesterol LDL en sangre.

El interés por encontrar un fármaco que se adecuara a este nuevo descubrimiento llevó a varias propuestas de diferentes fármacos, con diferentes mecanismos de acción, que inhibieran dicha proteína. Así surgió una nueva y muy prometedora modalidad para tratar la hipercolesterolemia: anticuerpos monoclonales específicos para la proteína PCSK9.

Otras estrategias terapéuticas fueron presentadas como potenciales dianas farmacológicas para desarrollo, y aunque no nos vamos a centrar en ellas ya que los inhibidores de PCSK 9 son las más avanzadas en su desarrollo actualmente, es interesante saber que existen.

Existen dos inhibidores de la “Proteína convertase subtilisin/kexin type 9” con datos clínicos publicados hoy en día: REGN727/SAR236553 y AMG 145, y ambas son anticuerpos humanos monoclonales administrados de manera subcutánea y dirigidos hacia la PCSK9.

Ensayos Clínicos

Desde que se descubrió esta nueva terapia, se han realizado múltiples ensayos, algunos, los más relevantes, serán comentados a continuación,

En los primeros ensayos de fase I que se pudieron hacer con cada uno, se obtuvieron los siguientes resultados:

²⁶ Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease.

- La REGN727/SAR236553 con o sin una estatina (atorvastatina fue la utilizada) bajaba los niveles de colesterol LDL hasta un 64%. En el estudio participaron voluntarios sanos y sujetos con hipercolesterolemia o hipercolesterolemia familiar ^{27, 28}.
- AMG 145 por su parte, aumento el nivel de reducción de las concentraciones de colesterol LDL hasta un 75% , en 39 sujetos ²⁹

En ambos ensayos de fase uno, tanto un inhibidor como el otro fueron bien tolerados.

Inhibidores PCSK en hipercolesterolemia primaria.

REGN727/SAR236553

A continuación, y siguiendo con el desarrollo de esta nueva terapia, se llevaron a cabo dos estudios de fase II relacionados con el inhibidor REGN727/SCAR236553 en pacientes con hipercolesterolemia primaria y niveles de colesterol LDL mayores o iguales a 100 mg/dl, que recibían tratamiento con estatinas.

En uno de los estudios (NCT01288443) en el que los pacientes estaban siendo tratados con moderadas o bajas dosis de atorvastatina (10-40 mg por día), 180 sujetos fueron aleatorizados con 50 mg, 100 mg o 150 mg de REGN727/SCAR236553 cada 2 semanas, o con 200 mg o 300 mg cada 4 semanas, o simplemente placebo³⁰. En la recogida de resultados, se pudo detectar relación entre la dosis y la respuesta, y es que la reducción media de colesterol LDL según las diferentes dosis fue:

²⁷ Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2012;366:1108–1118.

²⁸ Swergold G, Biedermann S, Renard R, et al. REGN727/SAR236553, a fully-human monoclonal antibody to Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9 (PCSK9), decreases ApoB and non-HDL-C when administered intravenously to healthy volunteers. *J Clin Lipidol* 2011;5:219.

²⁹ Dias C, Shaywitz A, Cooke B, et al. Effects of AMG 145, a fully human monoclonal antibody against pcsk9, on low-density lipoprotein cholesterol in subjects taking statins: a phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending multiple-dose study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:E1379

³⁰ McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, Hanotin C, Ferrand AC, Stein EA. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2344–2353

Dosis	50 mg cada 2 semanas	100 mg cada 2 semanas	150 mg cada 2 semanas	200 mg cada 4 semanas	300 mg cada 4 semanas
Disminucion C-LDL	40%	64%	72%	43%	48%

Hay que apuntar, que el uso de Atorvastatina, no influyó en las diferentes respuestas según la dosis³¹. Y que los porcentajes de reducción son con respecto a los niveles de colesterol LDL que presentaban los pacientes antes de empezar a tratarse con el anticuerpo monoclonal.

El segundo estudio que se llevó a cabo ([NCT01288469](#)) fue realizado con 92 pacientes que tomaban 10 mg de atorvastatina diariamente desde hacía por lo menos 7 semanas. Los sujetos participantes en el estudio fueron aleatoriamente asignados con diferentes dosis durante el ensayo:

- 80 mg diarios de atorvastatina con una dosis sin especificar de REGN727/SAR236553 cada dos semanas.
- 10 mg de atorvastatina diarios con una dosis sin especificar de REGN727/SAR236553 cada dos semanas.
- 80 mg de atorvastatina mas placebo cada dos semanas.

El tratamiento que se les puso a los pacientes fue por un periodo de 8 semanas seguido de otras 8 semanas después del tratamiento³².

Cuando se recogieron los resultados, la mayor reducción de los niveles plasmáticos de colesterol LDL fue 73% y 66% en 8 semanas en los grupos de 80 mg diarios de atorvastatina y 10 mg diarios de atorvastatina

³¹ McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, Hanotin C, Ferrand AC, Stein EA. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2344–2353

³² Roth EM, McKenney JM, Hanotin C, Asset G, Stein EA. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2012;367:1891–1900

respectivamente. Los pacientes situados en el grupo placebo, solo notaron una reducción del 17% en los niveles de colesterol LDL.

Dosis	80 mg de Atorvastatina + REGN727/SAR236553	10 mg de Atorvastatina + REGN727/SAR236553	80 mg de Atorvastatina + placebo.
Disminucion C-LDL	73%	66%	17%

AMG 145

En este ensayo, y a diferencia de los dos anteriores, se utilizaron pacientes que eran intolerantes al tratamiento con estatinas, puesto que les originaban problemas musculares. Al estudio lo denominaron GAUSS, que son las siglas del inglés : “Goal Achievement after Utilizing an anti-PCSK9 antibody in Statin-intolerant Subjects; NCT01375764”. Participaron en él 160 personas, que , como se ha dicho, eran intolerantes a las estatinas y todas ellas padecían hipercolesterolemia primaria, con unos valores medios de colesterol LDL de 193 mg/dL. Las dosis de AMG 145 administradas a cada grupo de pacientes fueron aleatorizadas:

- 280 mg de AMG 145 (monoterapia).
- 350 mg de AMG 145 (monoterapia).
- 420 mg de AMG 145 (monoterapia).
- 420 mg de AMG 145 más 10 mg de ezetimiba
- Placebo más 10 mg de ezetimiba ³³

Como aclaración, diremos que el Ezetimiba, es un fármaco utilizado para el tratamiento de los niveles altos de colesterol en sangre (hipercolesterolemia), tiene la misma utilidad que las estatinas, pero un mecanismo de acción

³³ Sullivan D, Olsson AG, Scott R, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. JAMA 2012;308:2497–2506.

diferente, ya que este actúa impidiendo la absorción intestinal del colesterol en el tubo digestivo inhibiendo la proteína transportadora NPC1L1 que se encuentra en las microvellosidades intestinales. Este fármaco constituye una alternativa al tratamiento con estatinas en pacientes que no las toleran bien, en este caso, se prescribiría como único fármaco, aunque en general, y si no hay ningún problema de tolerabilidad, se recomienda la asociación de ambos fármacos (ezetimiba más estatinas) para controlar los niveles de colesterol.

Continuando con el estudio, tanto el tratamiento con AMG 145 y con placebo fue administrado subcutáneamente cada 4 semanas.

En la semana número doce del ensayo, se recogieron los siguientes resultados, en los que los porcentajes representan la disminución de los niveles de colesterol LDL plasmáticos:

Dosis de AMG 145	280 mg AMG 145	350 mg AMG 145	420 mg AMG 145	420mg AMG 145/ 10 mg ezetimiba	10mg ezetimiba /placebo
% C-LDL	41%	42%	51%	63%	15%

Con este mismo anticuerpo se llevó a cabo otro estudio, al que llamaron MENDEL, que son las siglas del inglés: “Monoclonal Antibody Against PCSK9 to Reduce Elevated LDL-C in Patients Currently not Receiving Drug Therapy For Easing Lipid Levels; NCT01375777”. En este estudio participaron 406 pacientes con una hipercolesterolemia sin tratar con ningún fármaco, y unos niveles de colesterol LDL plasmáticos iguales o mayores a 100 mg/dL. Como en todos los ensayos clínicos de los que hemos estado hablando, las dosis se administraron de manera totalmente aleatoria, y en este estudio repartidas en 3 grupos. En el primero de estos grupos las dosis se repetían de manera subcutánea cada 2 semanas.

- 70 mg de AMG 145.
 - 105 mg de AMG 145.
 - 140 mg de AMG 145.
 - Dosis de placebo.
- } Las disminuciones de los %C-LDL
en este grupo fueron:
del 41% al 51%

En el segundo grupo, las dosis se administraban también de forma subcutánea, pero cada cuatro semanas:

- 280 mg de AMG 145.
 - 350 mg de AMG 145.
 - 420 mg de AMG 145.
 - Dosis de placebo.
- } Las disminuciones de los %C-LDL
en este grupo fueron:
del 39% al 48%

En el tercer grupo, se situaron los pacientes que únicamente fueron tratados con 10 mg de ezetimiba diariamente ³⁴, sus resultados fueron: una disminución de las concentraciones plasmáticas de colesterol LDL de un 15% únicamente.

Los resultados expresados se recogieron en la semana número doce del estudio.

Con esta clase de anticuerpos monoclonales, se llevó a cabo un tercer ensayo clínico, al que denominaron LAPLACE-TIMI 57, como los anteriormente nombrados, este nombre viene de las siglas del inglés: “LDL-C Assessment with PCSK9 monoclonal Antibody inhibition Combined with statin therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction-57; NCT01380730”.

En este estudio, llevado a cabo en 631 pacientes con niveles de colesterol LDL iguales o superiores a 100 mg/dL, el procedimiento fue similar al del resto de ensayos comentados anteriormente, se les administraron unas dosis a cada paciente de forma aleatorizada y con un tiempo de descanso diferente.

³⁴ . Koren MJ, Scott R, Kim JB, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet* 2012;380:1995–2006

A un grupo se le administraba, una de estas dosis, cada dos semanas:

- 70 mg de AMG 145.
 - 105 mg de AMG 145.
 - 140 mg de AMG 145.
 - Grupo placebo.
- } Resultados: reducciones de colesterol
LDL entre 42% y 66%.

A otro grupo se le administraba el tratamiento cada cuatro semanas en conjunto con una terapia con estatinas que podía ir acompañada o no del tratamiento con 10 mg de ezetimiba diarios³⁵:

- 282 mg de AMG 145.
 - 350 mg de AMG 145.
 - 420 mg de AMG 145.
 - Grupo placebo
- } Resultados: reducciones de colesterol
LDL entre 42% y 50%.

Como en los anteriores, los resultados se recogieron a las 12 semanas de haber empezado el ensayo clínico

Inhibidores PCSK9 para hipercolesterolemia heterocigótica familiar.

La hipercolesterolemia familiar es un desorden genético muy común en la actualidad, su estimación está en 1 de cada 500 personas. Por si esto fuera poco, se estima que 10 millones de personas en todo el mundo, afectadas por este desorden genético, tienen una morbilidad relativamente alta. De hecho, lo que, como anteriormente se ha comentado, caracteriza a estos pacientes son las altas concentraciones de colesterol LDL plasmático (entre 350-500mg/dL) y la temprana aparición de enfermedades cardiovasculares³⁶. Y aunque se han intentado disminuir los niveles de colesterol para esta clase de pacientes con distintas terapias, estudios han demostrado que solo un porcentaje inferior al 10% de los pacientes han conseguido ver reducidos sus

³⁵ Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet* 2012;380:2007–2017.

³⁶ Civeira F, International Panel on Management of Familial H. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2004; 173:55–68

niveles de C-LDL por debajo de 70 mg/ dL, y otro 20% de la población afectada ha conseguido reducir los niveles plasmáticos de colesterol LDL por debajo de 100 mg/dL^{37, 38}.

Debido a estas cifras tan pesimistas, esta población podría ser una diana perfecta para los estudios que se estaban realizando con la nueva terapia con anticuerpos monoclonales.

Se llevó a cabo un estudio con 77 sujetos, todos ellos con hipercolesterolemia heterocigótica familiar y tratados con altas dosis de estatinas, con o sin ezetimiba. Todos los pacientes fueron aleatoriamente asignados a diferentes dosis, que fueron:

- 150 mg de REGN727/SAR236553.
- 200 mg de REGN727/SAR236553.
- 300 mg de REGN727/SAR236553.

Los tres administrados cada cuatro semanas. Y un segundo grupo al que se le administraban 150 mg de REGN727/SAR236553 o placebo cada 2 semanas³⁹.

Cuando se empezó el estudio, el nivel medio de colesterol LDL del que se partía fue de 156 mg/dL. Como muchos estudios, los resultados se recogieron entorno a la semana número 12, cuando las concentraciones plasmáticas de colesterol LDL eran ya significativas en todos los grupos: a aquellos a los que se les administró la terapia cada cuatro semanas, presentaron un descenso del 28%, 31.5% y 42.5%, mientras que en los que fueron tratados cada dos semanas con la mínima dosis que se utilizó (150 mg del anticuerpo) se observó un descenso del 67.9%. Todos estos valores comparados con los del

³⁷ . Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN, et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis* 2010;209:189–194.

³⁸ . Elis A, Zhou R, Stein EA. Effect of lipid-lowering treatment on natural history of heterozygous familial hypercholesterolemia in past three decades. *Am J Cardiol* 2011;108: 223–226.

³⁹ Stein EA, Gipe D, Bergeron J, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/ SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380: 29–36.

grupo placebo, en los que se observó que la concentración había disminuido tan solo un 10.6 %.

Los niveles de C-LDL fueron también medidos en la semana doce del ensayo clínico quedando en: 121 mg/dL, 114 mg/dL, 84 mg/dL y 51mg/dL respectivamente. Como puede verse, todos muy por debajo del nivel medio del que partían, 156 mg/dL, exceptuando los del grupo placebo que daban 137 mg/dL.

Por último, nombraremos otro estudio que se realizó, al que llamaron RUTHERFORD (“RedUction of LDL-C with PCSK9 InhibiTion in HEteRozygous Familial HyperchOlesteRolemia Disorder; NCT01375751”). 168 pacientes participaron en estudio, todos con Hipercolesterolemia heterocigótica familiar en tratamiento con estatinas con o sin ezetimiba, aleatoriamente repartidos en grupos a los que se les administró:

- 350 mg de AMG 145 cada cuatro semanas.
- 420 mg de AMG 145 cada cuatro semanas.
- Placebo cada cuatro semanas.

Los niveles basales de colesterol de los que se partieron tenían una media de 159mg/dL y a la semana número doce, cuando se recogieron los resultados, dichos niveles habían descendido en un 43% y un 55% respectivamente, con un nuevo nivel medio de colesterol LDL de 90 mg/dL para la dosis de 350 mg de AMG 145, y de 66 mg/dL para la de 420 mg /dL de AMG 145. Todos estos resultados, se contrastaron con el aumento de un 1% que había experimentado el grupo placebo⁴⁰.

⁴⁰Raal F, Scott R, Somaratne R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the reduction of LDL-C with PCSK9 inhibition in heterozygous familial hypercholesterolemia disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation* 2012;126:2408– 2417.

Seguridad de los inhibidores PCSK9

Una parte esencial en los ensayos clínicos, empieza cuando comienzan a notarse los efectos adversos, puesto que un fármaco no solo debe cumplir bien su función para que se apruebe, sino que también debe ser seguro. No se han encontrado efectos adversos graves ni para REGN727/SAR236553 ni para AMG 145 ^{31,32,33,34,35,39,40}.

REGN727/SAR236553 fue bien tolerado por la gran mayoría de los pacientes en todos los estudios que se hicieron con él, las pocas incidencias que pudieron surgir, fueron iguales para todos los grupos de referencia, sin apariencia de que se debieran a la dosis utilizada. Aunque hay que mencionar que si hubo un caso de vasculitis leucocitoclástica en un paciente 9 días después de haberle administrado 300 mg de REGN727/SAR236553 ³¹. Se puede decir, aunque el mecanismo todavía no está muy claro, que fue un efecto adverso debido al fármaco ^{31, 32,33,34,35,39,40}.

En cuanto al AMG 145, los posibles efectos adversos más comunes que se vieron fueron: tos, nasofaringitis y náuseas, aunque finalmente se consideró que no tenían relación con el tratamiento. Lo que si se relacionó con el tratamiento, fue la aparición de mialgia, efecto adverso que apareció únicamente en el estudio GAUSS y es que un 16% de los pacientes que habían demostrado alguna intolerancia a las estatinas a lo largo de su vida, recibieron estatinas durante el tratamiento.

El futuro de los inhibidores PCSK9

Es indiscutible, que las estatinas se han convertido en el fármaco a la cabeza del tratamiento de las dislipemias en los últimos 20 años. Y es que como hemos nombrado ya anteriormente, a parte de los muchos estudios que las abalan, tienen pocos efectos adversos. Pocos no quiere decir ninguno, ni que todo el mundo las pueda tomar, ya que este importante grupo farmacológico tiene todavía dos huecos importantes que tapar en su uso. Se estima que entre

un 10% y un 20% de los 20 millones de pacientes tratados con las estatinas son intolerantes al tratamiento con estas debido a diversas causas⁴¹.

Algunos pacientes, sobre todo aquellos que padecen hipercolesterolemia heterocigótica familiar, no consiguen lograr sus niveles óptimos de colesterol en sangre incluso con las más altas dosis de estatinas o combinándolas con otros medicamentos. Muchas veces quedan todavía remanentes de riesgos cardiovasculares, incluso con niveles C-LDL inferiores o iguales a 70 mg/dL. Estos datos pueden ser avalados por dos estudios, PROVE-IT (“The Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy”) y TNT (“Treating to New Targets”) que demostraron, que todavía quedaba un 23% y un 9% de riesgo cardiovascular en pacientes cuya tasa de C-LDL era de 62 y 77 mg/dL respectivamente^{42, 43}.

Aunque la definición de los niveles óptimos de LDL están fuera del alcance de esta revisión, está claro que la terapia solo con estatinas no elimina los riesgos cardiovasculares. Si bien el riesgo cardiovascular residual podría ser atenuado con la combinación la combinación de estatinas y algún otro agente, está todavía sin documentar.

La combinación de los inhibidores de PCSK9 con la terapia con estatinas o ezetimiba podría ser un aventajado tratamiento para cubrir estos huecos.

Tanto los receptores LDL como la PCSK9 son transcripcionalmente regulados por un estero- proteína vinculante- 2 (en inglés: “sterol regulatolry element-binding-2”), inducida por el tratamiento con estatinas. La administración de estatinas debe regular simultáneamente la expresión de PCSK9 y los receptores LDL. El aumento en el número de PCSK9 reduce el efecto de las estatinas mejorando la degradación de receptores LDL. Este descubrimiento, sugiere que la combinación de estatinas con un fármaco inhibidor del PCSK9

⁴¹ . Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:403–414.

⁴² . Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–1504.

⁴³ . LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425–1435.

podría llegar a lograr mayores reducciones de colesterol LDL que las estatinas solas. Y aunque más datos clínicos son necesarios para asegurar el funcionamiento de esta combinación, ya hay datos de estudios en fase II que han demostrado el gran avance que supondrán. Comparando el 17% de reducción del colesterol LDL plasmático de pacientes que tomaban 80 mg de Atorvastatina diaria combinado con placebo , con la disminución del 73% en pacientes que tomaban también los 80 mg de Atorvastatina combinado con REGN727/SAR236553 ⁴⁴

En este punto en los resultados cardiovasculares están todavía sin saber. Los resultados de los estudios de fase III serán muy importantes para determinar el impacto de estos agentes en los problemas cardiovasculares y proveerán de mucho más información acerca de la seguridad de los inhibidores de PCSK9 a largo plazo solos y combinados con estatinas.

EL programa ODYSSEY por ejemplo, tiene incluido dentro de sus estudios de fase III, test que verifiquen la seguridad a largo plazo de REGN727/SAR236553 tanto en monoterapia como en terapia combinada con otros agentes reductores de lípidos. El programa ODYSSEY incluirá pacientes con hipercolesterolemia heterocigótica familiar, que son difíciles de controlar con terapias modificadoras de los lípidos y a aquellos pacientes con hipercolesterolemia primaria y alto riesgo cardiovascular.⁴⁵

En cuanto al AMG 145, también hay ensayos clínicos pendientes de evaluar su eficacia y seguridad a largo plazo, nueve serán los ensayos de fase III llevados a cabo en pacientes con o sin otros tratamientos para tratar la dislipemia.

El estudio FOURIES (“Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk; NCT01764633”) evaluará los

⁴⁴Roth EM, McKenney JM, Hanotin C, Asset G, Stein EA. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. N Engl J Med 2012;367:1891–1900.

⁴⁵ Sanofi and Regeneron Announce Patient Enrollment in Cardiovascular Outcomes Trial with Antibody to PCSK9 for Hypercholesterolemia 2012[cited 2013 1/11]. Available from: <http://investor.regeneron.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=718525>.

resultados cardiovasculares en unos 22.500 sujetos. Este ensayo se espera esté listo para Febrero de 2018 ⁴⁶.

La necesidad de administrar estos fármacos de manera subcutánea pueden crear un impacto negativo en algunos pacientes: Sin embargo, el éxito de otros fármacos con administración subcutánea, indica que un auto-inyectable no tiene por qué limitar un fármaco como de segunda o tercera línea. Por otra parte, como son fármacos que se administran cada dos o cuatro semanas, la menor frecuencia de administración puede ser que los haga más aceptables.



⁴⁶ Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk (FOURIER). Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01764633?term=FOURIER&rank=1>.

5.- CONCLUSIÓN

A lo largo del trabajo se ha ido hablando de la importancia de la hipercolesterolemia hoy en día, de los diferentes tipos de colesterol y de cómo la elevada exposición al colesterol LDL a lo largo de la vida, puede ir acompañada de la formación de una placa de ateroma. La acumulación arterial de colesterol, junto con todos los mecanismos moleculares que lleva asociados, puede desembocar en una grave enfermedad cardiovascular, que muy probablemente si no es tratada podría llevar al paciente a la muerte.

Debido a las graves consecuencias que conlleva la acumulación de LDL, se desarrollaron diferentes fármacos para tratarlo.

Las estatinas, como bien se ha comentado, resultaron ser las mejores y más seguras candidatas, siempre acompañadas de dieta, ejercicio y la cesión del tabaco. A lo largo de los años que han sido utilizadas y apoyadas por el gran número de ensayos clínicos que las abalan, han demostrado ser un fármaco de gran utilidad y apto para casi toda la población. Y digo casi, porque como en cualquier terapia, han surgido a lo largo de los años pacientes intolerantes a ellas.

Por esta misma razón y como consecuencia del descubrimiento de un grupo de personas con una mutación en el gen que expresaba la proteína PCSK9, se está intentando desarrollar una terapia complementaria o alternativa. Alternativa para quien no pueda usar otro tipo de fármacos y complementaria para todos aquellos pacientes que si los toleren pero no consigan disminuir sus niveles de colesterol a cifras normales. Y es que no podemos olvidar que aunque esta nueva terapia hay resultado revolucionaria, las estatinas SI funcionan.

La terapia con inhibidores de la proteína PCSK9 ha surgido como un apoyo, a los tratamientos vigentes, no podemos, ni debemos desbancar a las estatinas, puesto que estaríamos dando de lado a uno de los posibles fármacos más importantes de nuestro tiempo.

6.- BIBLIOGRAFÍA

- Artículo de la revista Trends in Molecular Medicine, Vol. 14, No 1; 37-44: “Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results”.
- Artículo de la revista The Lancet, Vol 384 , Agosto 16, 2014; 607-617: “LDL colesterol: controversies and future therapeutic directions”.
- Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud, Vol. 28, No 4- 2004; 89-98 : Estatinas: eficacia, seguridad e indicaciones.
- Artículo de la revista Cardiovascular Therapeutics, Vol 32 (2014); 82-88 : “An Update on the Clinical Development of Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9 Inhibitors, Novel Therapeutic Agents for Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol”.
- Artículo de la revista Nature Genetics, Vol 37, No 2; 161-165: “Low LDL colesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9”.
- Página web de la Sociedad Castellana de Cardiología: Utilidad de los estudios genéticos en el diagnóstico de las dislipemias.
- Artículo de la revista Nature Biotechnology, Vol 30, No4; 102-104: “Biologics inch toward colesterol-lowering market”.
- Artículo de la revista Nature, Vol 451, No 21; 904-913: “Translating molecular discoveries into new therapies for arterosclerosis”.
- Blog de internet: Prevención secundaria de enfermedad cardiovascular. <https://estatinas.wordpress.com/2010/07/20/mecanismo-de-accion/>.