

Lípidos 2015

¿Que se conoce sobre el punto?

Es bien conocido el hecho de la asociación frecuente entre dislipidemias y riesgo cardiovascular. Desde el estudio MRFIT, quedo demostrado que la relación entre colesterolemia y mortalidad por enfermedad coronaria es continua y gradual¹. Igualmente se conoce que la fracción de colesterol LDL tiene efecto aterogénico y también la hipertrigliceridemia, correspondiendo a las partículas HDL el papel protector cardiovascular. Es por ello la importancia de desarrollar métodos tanto farmacológicos como dietéticos y de estilo de vida para poder tener un control adecuado de los niveles de colesterol y triglicéridos.

Desde el punto de vista farmacológico, los estudios para el tratamiento de las dislipidemias, datan desde el año 1994, cuando en Dallas, Tx, en una reunión de la AHA, se presenta el estudio de Estudio de Supervivencia de Escandinavos utilizando Simvastatina². Desde entonces han sido muchos los trabajos de investigación que demuestran las virtudes de las estatinas, convirtiéndola hoy en día en una de las drogas con mayor prescripción a nivel mundial, incluso por encima de otros tratamientos empleados para el control de dislipidemias como por ejemplo los fibratos, resinas de intercambio anionico, secuestradores de ácidos biliares, niacina y ácidos grasos.

En 2003, Boileau y colegas asignan un lugar asociado a la hipercolesterolemia familiar al gen que codifica la proproteína convertasa subtilisina/Kexina tipo 9 (PCSK9)³.

En 2004, el estudio PROVE-IT⁴ estableció por primera vez la importancia clínica de las estatinas en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular, Cannon y colaboradores demostraron que 80 mg de atorvastatina era superior a 40 mg de pravastatina en parámetros que incluyen: muerte, infarto de miocardio, angina inestable, y revascularización (una reducción del riesgo del 16% en favor a la atorvastatina); cuando se administra poco después de un síndrome coronario agudo. En el estudio TNT⁵, también publicado en 2004, LaRosa y colegas demostraron que 80 mg fue superior a 10 mg de atorvastatina en el tratamiento de los pacientes con cardiopatía isquémica estable.

En el año 2008 se publica el estudio JUPITER⁶, en el que seleccionaron pacientes con un nivel elevado de proteína C-reactiva, pero sin factores de riesgo cardiovascular conocidos, y demostraron que una dosis diaria de 20 mg de rosuvastatina redujo fuertemente la incidencia de eventos adversos cardiovasculares mayores, un 44% en comparación con el placebo. Más importante aún, los resultados del ensayo JUPITER destacaron la relación entre la inflamación, la dislipidemia y enfermedad vascular aterosclerótica, lo que ha llevado al desarrollo actual de las estrategias anti-inflamatorias selectivas en los ensayos clínicos por el mismo grupo de investigadores.

Stein y sus colaboradores⁷ en 2012, estudiaron un anticuerpo monoclonal contra la PCSK9 (alirocumab), el cual redujo el nivel de LDL-colesterol en >60% en los voluntarios con los niveles de lípidos normales y pacientes con hipercolesterolemia familiar.

Uno de los últimos estudios que se tienen en el manejo de las dislipidemias fue publicado en el año 2014, donde se establece que las lipoproteínas ricas en triglicéridos y los niveles de colesterol están relacionados a apoC-III, y generan aumento de riesgo cardiovascular. Es por ello que se planteó la hipótesis de que para reducir los niveles de triglicéridos y contribuir a la disminución del riesgo cardiovascular, era necesario desarrollar un inhibidor de mRNA de apoC-III. Este estudio fortalece la asociación entre apoC-III, metabolismo de los triglicéridos, y el riesgo de cardiovascular⁸⁻⁹. Con todos estos resultados viene la esperanza de que los nuevos compuestos de moléculas pequeñas, anticuerpos monoclonales, y la tecnología de ARN transformarán el tratamiento dislipidemia en la próxima década, por segunda vez desde 1994.

¿Cuáles son los nuevos aportes?

Si bien con los fármacos disponibles muchos pacientes pueden alcanzar objetivos de reducción de valores en la dislipidemia, la variabilidad encontrada en la respuesta terapéutica es muy amplia. Además, existen pacientes con concentraciones basales de colesterol y triglicéridos tan elevadas que, a pesar de conseguirse importantes reducciones porcentuales, no pueden alcanzar las disminuciones deseadas, como por ejemplo en los pacientes con hipercolesteronemia familiar. Igualmente algunos individuos no toleran por ejemplo las dosis altas o incluso moderadas de las estatinas. Todo ello ha contribuido a la búsqueda de nuevas estrategias en fármacos hipolipemiantes. Su disponibilidad permitirá además evaluar, si por ejemplo descensos de colesterol LDL hasta cifras extraordinariamente bajas se asocian a reducciones mayores en la tasa de complicaciones cardiovasculares.

Varios de los nuevos enfoques para la reducción de LDL están bajo investigación clínica, dos nuevos agentes fueron aprobados en 2013 por la Food and Drug Administration para el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, estos son:

Mipomersen, agente aprobado recientemente para la hipercolesterolemia homocigota, es un oligonucleótido antisentido de una sola cadena que se une a una secuencia específica de bases del ARN mensajero que codifica para la apolipoproteína B-100. Al hacerlo, la traducción de este mRNA se inhibe, la síntesis celular de la apolipoproteína B se reduce, y hay una disminución de la secreción de VLDL en la circulación sistémica. Hasta el momento, existen tres estudios de fase 3 de Mipomersen que se han realizado en los pacientes con hiperlipidemias familiares, cada uno mostrando una reducción media de 25-35% en el colesterol LDL y reducciones concomitantes en los triglicéridos y la lipoproteína (a). Los efectos adversos comunes con Mipomersen incluyen reacciones lugar de la inyección y síntomas similares a la gripe transitorios. Debido a los aumentos simultáneos en las concentraciones de aminotransferasas y a aumento de la grasa hepática en algunos pacientes, la función hepática debe ser monitoreada cuidadosamente y Mipomersen está contraindicado en aquellos con enfermedad hepática existente.¹⁰

El otro medicamento hasta ahora aprobado para la hipercolesteronemia homocigota familiar es Lomitapide, es un inhibidor de la proteína de transporte de triglicéridos microsomales (MTP) y también reduce el colesterol LDL circulante porque disminuye la producción hepática de VLDL. MTP se asocia con la transferencia de triglicéridos a la apolipoproteína B dentro de los hepatocitos. La base conceptual para la inhibición de la MTP con lomitapide en parte se deriva de la observación de seres humanos de una enfermedad genética recesiva rara conocida como abetalipoproteinaemia, en el que MTP funcional está ausente, VLDL no puede ser secretada a partir de hepatocitos, y no hay apolipoproteína B que contenga lipoproteínas en la circulación sistémica. Un estudio de 35 individuos con hipercolesteronemia homocigota familiar que ya estaban tomando estatinas; determino que lomitapide reduce el colesterol LDL en un 40-50% de una manera dependiente de la dosis. Al igual que con Mipomersen, las reducciones en la lipoproteína (a) se han reportado después del tratamiento lomitapide. Los efectos adversos más comunes son diarrea, náuseas y dolor abdominal. La acumulación de grasa hepática se produjo en el 8% y elevaciones de enzimas hepáticas en el 30% de los estudiados; por lo tanto, si se elige prescribir lomitapide se debe prestar atención considerable a la función hepática.¹¹

Inhibidores PCSK9

El nuevo objetivo y el más prometedor para la reducción adicional de LDL-colesterol es proproteína convertasa subtilisina Kexina tipo 9 (PCSK9). En el año 2003, investigadores franceses descubrieron que mutaciones de ganancia en el gen que codificaba a esta proteína se asociaban con hipercolesterolemia autosómica dominante. Estudios posteriores en la población del estudio Atherosclerosis Risk in Communities descubrieron que varias mutaciones asociadas con pérdida de función del gen se acompañaban de concentraciones reducidas de colesterol LDL y con un descenso en la incidencia de complicaciones cardiovasculares, un descenso mayor del estimado en base a la concentración de colesterol observada. En comparación con la población con un gen normal, la presencia de mutaciones Y142X y la C679X se acompañaba de descensos del 28% en la concentración de colesterol LDL y de reducciones del 88% en la tasa de complicaciones coronarias en la población afroamericana. En la población de raza blanca, la mutación R46L se asociaba con descensos del colesterol LDL del 15% y reducciones del 47% en la tasa de complicaciones coronarias. Los autores atribuían esta sustancial disminución del riesgo al efecto beneficioso de una reducción prolongada de la concentración de colesterol LDL mantenida desde la infancia. De hecho, dichas mutaciones se asocian también con una menor concentración de colesterol LDL en niños.¹²

Muchos ensayos han demostrado que los anticuerpos monoclonales dirigidos contra PCSK9 producen grandes reducciones en el colesterol LDL en plasma cuando se les da como monoterapia, o para los que ya están tomando estatinas. El anticuerpo monoclonal PCSK9 podría tener uso como agentes reductor de LDL-colesterol, no sólo en aquellos con hiperlipidemia familiar heterocigótica (para los que no se reduce la actividad del receptor de LDL), sino también en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica. Los anticuerpos para PCSK9 son eficaces para reducir las LDL en pacientes con intolerancia a la estatinas.¹³

Aunque es probable que sea aprobado para su uso en pacientes con hiperlipidemias hereditarias graves, el uso clínico más amplio de inhibidores PCSK9 en última instancia debe basarse en ensayos a gran escala cuyos resultados aborden cuidadosamente su seguridad, así como la eficacia para la reducción de eventos cardiovasculares, ya sea como monoterapia para aquellos que tienen intolerancia a estatinas o como terapia adyuvante para pacientes con estatinas para quien se solicita la reducción del colesterol LDL adicional.¹⁴

Hasta ahora, los estudios humanos de inhibición PCSK9 no han sugerido efectos secundarios importantes. Sin embargo, ha habido preocupaciones relacionadas con la función cognitiva en pacientes con niveles muy bajos de colesterol-LDL circulante. Por otra parte, muchas especies animales que no tienen colesterol LDL circulante aún pueden mantener procesos plenamente funcionales de transporte de lípidos. Sin embargo en modelos de ratones en lo que se produce la inhibición PCSK9 se ha planteado disfunción hepática y la intolerancia a la glucosa.

¿Cuáles son las expectativas a futuro?

Con todo lo antes expuesto acerca del desarrollo de estrategias para el control de las dislipidemia, se piensa que es en los nuevos compuestos de moléculas pequeñas, anticuerpos monoclonales, y la tecnología de ARN que se encuentra la clave para la transformación del tratamiento dislipidemia en la próxima década, por segunda vez desde 1994.

Con respecto a la parte de receptores de LDL actualmente se está trabajando en 3 tipos de estrategias: la inhibición de la transcripción de ARNm mediante la utilización de anticuerpos antisentido, el bloqueo de la propia proteína mediante anticuerpos neutralizantes y la utilización de pequeñas moléculas dirigidas a bloquear la unión entre la PCSK9 y el receptor de LDL. El desarrollo de anticuerpos neutralizantes es el que está en fases más avanzadas de investigación. Tanto el evolocumab (AMG145) (Amgen) como el alirocumab (REGN727/SAR23655)3 (Sanofi Regeneron) y el bococizumab (Pfizer) son anticuerpos monoclonales que se administran por vía subcutánea y han sido evaluados en pautas de administración cada 2 y cada 4 semanas. Su utilización en monoterapia consigue reducciones del colesterol LDL de aproximadamente el 50%. Estos fármacos también reducen de forma muy significativa la concentración de apolipoproteína B (apoB) y de lipoproteína (a). De los resultados disponibles hasta la fecha, ambos fármacos han demostrado ser bien tolerados, con escasos efectos adversos.

Además de la inhibición de PCSK9, otras vías de disminución de LDL están bajo investigación. Un ejemplo, es un nuevo agente que se dirige contra la enzima hepática adenosin trifosfacitrato liasa que es activada por la adenosina monofosfato proteína quinasa (AMPK) que en dos estudios de fase 2 ha reducido el colesterol LDL en un 27% en pacientes con hipercolesterolemia y el 43% en las personas con diabetes. El interés en el uso de un agente de este tipo es para controlar tanto el colesterol LDL como la inflamación en pacientes con resistencia a la insulina.

Sin embargo, los defectos genéticos menos severos también dan cuenta de cambios estadísticamente significativos en las concentraciones circulantes de lípidos. Un estudio de casi 190.000 individuos ha descrito 157 loci genéticos que se asocian con una o más fracciones de lípidos circulantes. Muchos de los loci además de estar asociado a los lípidos lo están con rasgos metabólicos tales como la obesidad, resistencia a la insulina, y la hipertensión. Loci asociados con el colesterol LDL y los triglicéridos son a su vez asociados con eventos de enfermedad coronaria mientras que los loci asociados sólo con el HDL-colesterol no muestran claramente esta relación. Estos datos emergentes resumen el reto que los investigadores se enfrentan en su intento de diseñar los estudios funcionales necesarios para dar prioridad a nuevos objetivos farmacológicos.¹⁵

Las investigaciones que explotan conceptos genéticos ya han dado lugar a nuevas e importantes iniciativas con el potencial de reducir las tasas de eventos vasculares, que van más allá de la reducción directa de colesterol LDL. Por ejemplo, los loci genéticos que están asociados con reducciones inducidos por las estatinas en el colesterol LDL son distintos de los loci genéticos que están asociados con reducciones inducidos por las estatinas en la inflamación. Además, el cambio del colesterol soluble al colesterol cristalino que por lo general se produce dentro de las placas ateroscleróticas se ha asociado con la activación de la inflamasoma NLRP3 y la secreción local de consecuente de la interleucina-1, una importante citoquina pro-inflamatoria. Estos datos podrían ser de gran importancia, ya que proporcionan un vínculo entre el depósito de colesterol en las arterias y la activación del sistema inmune innato, un paso crucial en la progresión y el inicio de la aterotrombosis. Parte sobre la base de estos conceptos, los ensayos que están en marcha de agentes que reducen directamente la inflamación tales como canakinumab (un anticuerpo monoclonal que se dirige a la interleucina-1 β) y dosis bajas de metotrexato (un anti-inflamatorio sistémico). Estos dos agentes se dirigen en última instancia, al factor de necrosis tumoral e interleucina 6. Al igual que en los ensayos de inhibición PCSK9, ensayos de reducción de la inflamación tendrán que centrarse con cuidado en la seguridad, así como la eficacia.¹⁶⁻¹⁷

Bibliografía

1. Multiple Risk Factor Intervention Trial Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982;248:1465-77.
2. The 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;344:1383-1389.
3. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Boileau C, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003 Jun;34(2):154-6.
4. Cannon, C. P. et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 350, 1495–1504 (2004).
5. LaRosa, J. C. et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 352, 1425–1435 (2005).
6. Ridker, P. M. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med.* 359, 2195–2207 (2008).
7. Stein, E. A. et al. Effect of a monoclonal antibodies to PCSK9 on LDL cholesterol. *N. Engl. J. Med.* 366, 1108–1118 (2012).
8. Jørgensen, A. B., Frikke-Schmidt, R., Nordestgaard, B. G. & Tybjærg-Hansen, A. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N. Engl. J. Med.* 371, 32–41 (2014).
9. The TG and HDL Group of the Exome Sequencing Project, National, Heart, Lung, and Blood Institute. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 371, 22–31 (2014).
10. Wong E, Goldberg T. Mipomersen (kynamro): a novel antisense oligonucleotide inhibitor for the management of homozygous familial hypercholesterolemia. *P T* 2014; 39: 119–22.
11. Raal FJ. Lomitapide for homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 2013; 381: 7–8.
12. 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.
13. 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: 2497–506.
14. 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.
15. Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet* 2013; 45: 1274–83.
16. Chasman DI, Giulianini F, MacFadyen J, Barratt BJ, Nyberg F, Ridker PM. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5: 257–64.
17. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature* 2010; 464: 1357–61