

# Inhibidores de proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9)

## Revisión y puesta al día farmacológica

Pablo Corral<sup>1</sup>, Agustina Suter<sup>2</sup>, Alejandro Rusconi<sup>3</sup>, Leandro Trigo<sup>4</sup>

### Resumen

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica es la causa número uno de morbi-mortalidad a nivel mundial. La relación directa entre los niveles del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y la aterosclerosis ha llevado a optimizar los esfuerzos en regular y controlar esta sub-fracción lipoproteica. El descubrimiento de la pro proteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9) como regulador del receptor de la lipoproteína de baja densidad a nivel hepático, y por consiguiente de los niveles circulantes del colesterol unido a la lipoproteína de baja densidad, desencadenó un esfuerzo inusual a fin de disminuir su concentración plasmática. La inhibición de PCSK9, a través de anticuerpos monoclonales, ha demostrado ser una estrategia farmacológica con un amplio perfil de seguridad y una alta eficacia en los estudios de fase 3. Esto ha llevado a su aprobación por distintos entes reguladores en determinados grupos específicos, como los pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar y los pacientes en prevención secundaria que no alcanzan las metas con las herramientas farmacológicas disponibles. A la espera de resultados sobre eventos clínicos, se propone revisar en el siguiente artículo los aspectos farmacológicos de los inhibidores de PCSK9.

*Insuf Card 2016; 11(3): 122-129*

**Palabras clave:** Pro proteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 - Inhibidores de PCSK9 - Hipercolesterolemia familiar - cLDL

### Summary

#### *Pro protein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) inhibitors Pharmacological review and update*

*Atherosclerotic cardiovascular disease is the leading cause of morbidity and mortality worldwide. The direct relationship between cholesterol levels lipoprotein low density and atherosclerosis has led to optimize efforts to regulate and control this lipoprotein sub-fraction. The discovery of the pro protein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) as regulator receptor low-density lipoprotein in liver and therefore circulating levels of cholesterol bound to low density lipoprotein, triggered an unusual effort to reduce its plasma concentration. Inhibition of PCSK9 through monoclonal antibodies, it has proved to be a pharmacologic strategy with a broad safety profile and high efficacy in the phase 3 trials. This has led to approval by several regulatory entities in certain specific groups, such as patients with familial hypercholesterolemia and patients in secondary prevention who not reaching goals with the pharmacological tools*

<sup>1</sup> Médico especialista en Medicina Interna. Lipidólogo. Docente de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de la Fraternidad de Agrupaciones Santo Tomás de Aquino (Universidad FASTA). Mar del Plata. Buenos Aires. República Argentina.

<sup>2</sup> Médica. Facultad de Medicina. Universidad FASTA. Mar del Plata. Buenos Aires. República Argentina.

<sup>3</sup> Médica. Facultad de Medicina. Universidad FASTA. Mar del Plata. Buenos Aires. República Argentina.

<sup>4</sup> Médico. Facultad de Medicina. Universidad FASTA. Mar del Plata. Buenos Aires. República Argentina.

**Correspondencia:** Dr. Pablo Corral.  
Rawson 1006, Mar del Plata, CP 7600. Buenos Aires, Argentina.  
Tel: +54 9 223 4 974 817  
E-mail: drpablocorral@gmail.com

Recibido: 17/06/2016  
Aceptado: 20/08/2016

*Insuf Card 2016; 11 (3): 122-129*

Disponible en <http://www.insuficienciacardiaca.org>

available. Pending results of clinical events, the aim of this article is to review the pharmacological aspects of the inhibitors of PCSK9.

**Keywords:** Pro protein convertase subtilisin kexin type 9 - PCSK9 inhibitors - Familiar hypercholesterolemia - LDL cholesterol

## Resumo

### *Inibidores de pró-proteína convertase subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9) Revisão e atualização farmacológica*

A doença cardiovascular aterosclerótica é a principal causa de morbidade e mortalidade no mundo. A relação direta entre os níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade e aterosclerose levou a otimizar os esforços para regular e controlar esse sub-fração de lipoproteína. A descoberta da pró-proteína convertase subtilisina kexin tipo 9 (PCSK9) como regulador do receptor de lipoproteína de baixa densidade no fígado e, portanto, os níveis de colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade em circulação, desencadeado um esforço incomum para reduzir a sua concentração no plasma. A inibição da PCSK9 por meio de anticorpos monoclonais, tem provado ser uma estratégia farmacológica com um amplo perfil de segurança e uma elevada eficácia nos estudos de fase 3. Isto levou à aprovação de várias entidades regulatórias em determinados grupos específicos, tais como pacientes com hipercolesterolemia familiar e pacientes em prevenção secundária, que não atingem metas com as ferramentas farmacológicas disponíveis. Enquanto se aguarda resultados de eventos clínicos, o objetivo deste artigo é revisar os aspectos farmacológicos dos inibidores de PCSK9.

**Palavras-chave:** Pró proteína convertase subtilisina kexin tipo 9 - Inibidores da PCSK9 - Hipercolesterolemia familiar - Colesterol LDL

## Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica es la principal causa de morbi-mortalidad a nivel mundial y los datos reportados en la Argentina no difieren en cuanto a esta estadística<sup>1</sup>.

La innegable relación directa, demostrada por múltiples vías de evidencia, entre el colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y la ECV, hace que los esfuerzos destinados a la modulación y regulación de esta fracción lipoproteica tengan un rol central en la prevención de la aterosclerosis<sup>2</sup>.

La persistencia de eventos cardiovasculares a pesar de la utilización de estatinas (riesgo residual)<sup>3</sup>, la intolerancia y los efectos adversos a las estatinas<sup>4</sup> y los trastornos lipídicos genéticos con elevaciones extremas del cLDL<sup>5</sup>, conducen a la necesidad de la búsqueda de nuevas estrategias en pos de la prevención del proceso de aterosclerosis. El hallazgo de la pro-proteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9) hace no más de 13 años en pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF) heterocigota resultó ser el punto de partida para el desarrollo posterior de una estrategia farmacológica a fin de regular e inhibir esta proteína con el objetivo fundamental de disminuir los niveles circulantes de cLDL<sup>6</sup>.

La inhibición de la PCSK9 a nivel hepático permite, fundamentalmente, evitar la degradación del receptor de

LDL (rLDL) y de esta forma aumentar los niveles de éste sobre la membrana del hepatocito, para luego poder captar más moléculas de LDL circulantes<sup>7</sup>. Por lo tanto, a menor nivel de PCSK9, más número de rLDL y menos nivel de cLDL circulante (Figura 1).

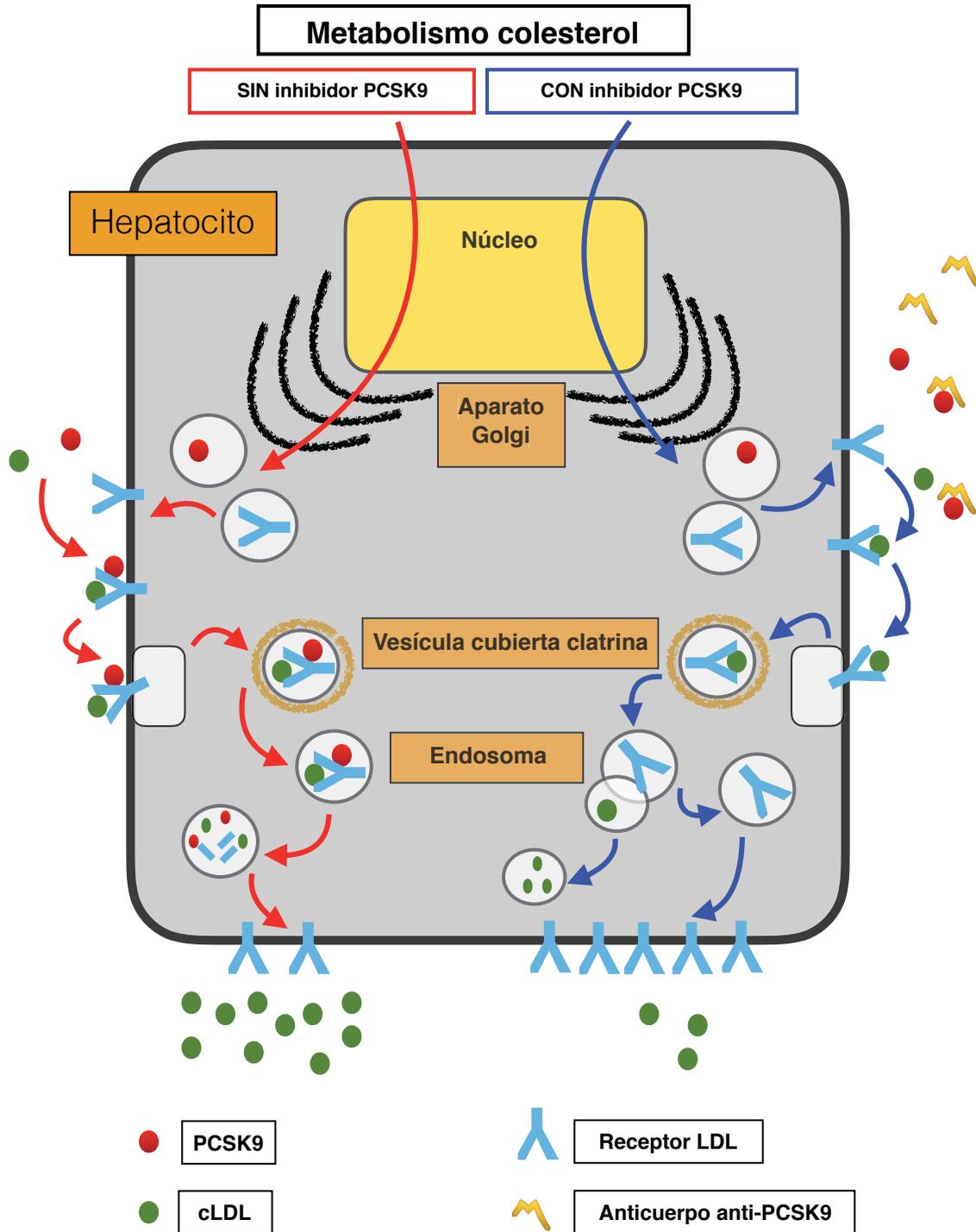
El objetivo del presente artículo de revisión es profundizar sobre los aspectos farmacológicos de la inhibición de la PCSK9 en base fundamentalmente a la utilización de anticuerpos (Ac) monoclonales. Se propone revisar la evidencia establecida a la fecha y discutir cuestiones pendientes en cuanto a eficacia, conveniencia y seguridad de los inhibidores de la PCSK9 (iPCSK9).

## Eficacia de los iPCSK9

Uno de los aspectos más destacados de los iPCSK9 es la eficacia demostrada en cuanto a la reducción de las subfracciones lipoproteicas.

Diferentes meta-análisis y estudios de revisión han reportado una disminución marcada en todas las lipoproteínas aterogénicas, paralela a la disminución e inhibición de la PCSK9<sup>8-10</sup> (Figura 2).

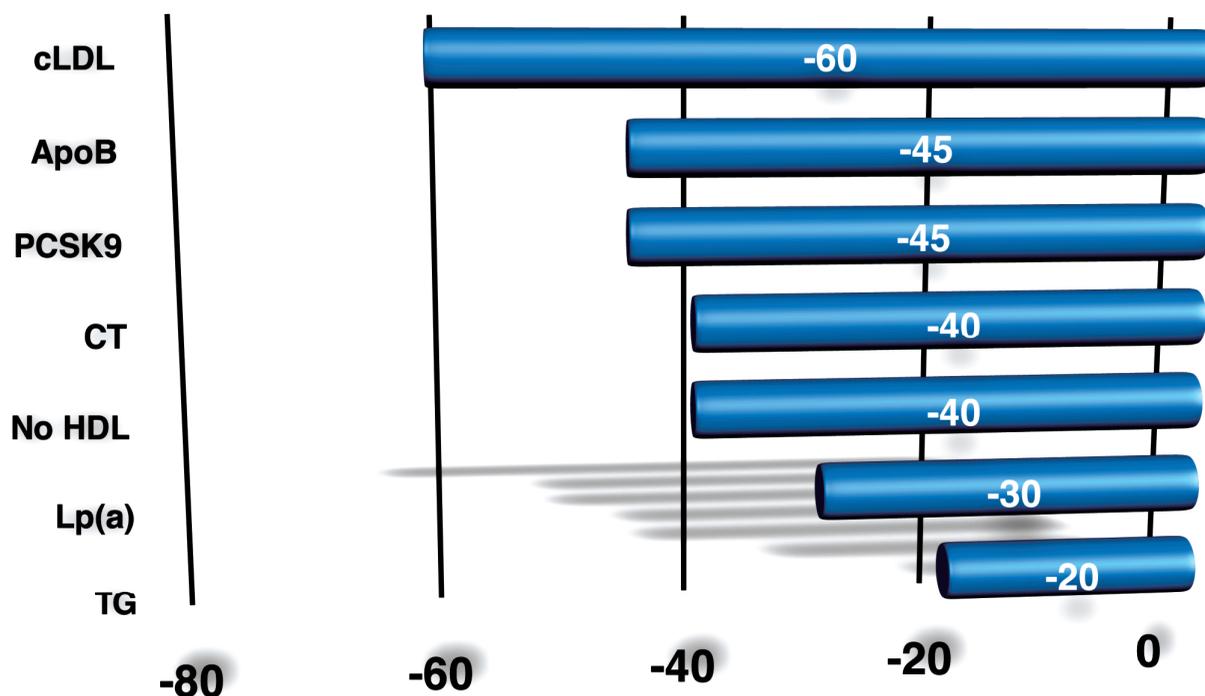
En promedio, se afirma que la utilización de los iPCSK9 versus placebo logra una disminución del cLDL del 55%, del colesterol total (CT) del 36%, del colesterol no unido a lipoproteína de alta densidad (no-HDL) del 52%, de la



**Figura 1.** Metabolismo del colesterol con y sin inhibidores de la PCSK9.  
 PCSK9: pro proteína convertasa subtilisina kexina tipo 9. cLDL: colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad.

apolipoproteína B (ApoB) del 46%, de la lipoproteína a [Lp(a)] del 30% y de los triglicéridos (TG) del 16%. Se reporta también un aumento del colesterol unido a lipoproteína de alta densidad (cHDL) del 7% y de la apolipoproteína A (ApoA1) del 6%<sup>8-10</sup>. Por otro lado, cuando se asociaron con estatinas, los iPCSK9 alcanzaron los siguientes porcentajes: disminución de cLDL del 70%, CT 46%, ApoB 53%, Lp(a)

del 25% y TG del 46%. Además, se registró un aumento del cHDL del 11% y de la ApoA1 de un 6%<sup>8-10</sup> (Tabla 1). La eficacia demostrada por los iPCSK9 no parece estar influenciada por edad, sexo, índice de masa corporal, enfermedades concomitantes como diabetes, intensidad del tratamiento con estatinas o niveles basales de cLDL, cHDL y TG<sup>11</sup>. Finalmente, debemos destacar que están pendientes los re-



**Figura 2.** Porcentaje promedio de disminución de lipoproteínas y PCSK9 con inhibidores de la PCSK9. cLDL: colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad. ApoB: apolipoproteína B. PCSK9: pro proteína convertasa subtilisina kexina tipo 9. CT: colesterol total. no-HDL: colesterol no unido a lipoproteína de alta densidad. Lp(a): lipoproteína a. TG: triglicéridos.

**Tabla 1.** Porcentajes de modificación de niveles de la PCSK9 y diferentes lipoproteínas con inhibidores de la PCSK9

	iPCSK9 vs Placebo	iPCSK9 + Estatinas vs Placebo
<b>PCSK9</b>	-47%	ND
<b>CT</b>	-36,7%	-46,5%
<b>cLDL</b>	-50% a -57%	-70%
<b>cHDL</b>	+7,8 %	+11,4%
<b>TG</b>	-15,7% a -17,4%	-46,9%
<b>no-HDL</b>	-52,1%	ND
<b>ApoB</b>	-46%	-53%
<b>ApoA1</b>	+5,7	+6,5%
<b>Lp(a)</b>	-25,4% a -42,3%	-25,7%

PCSK9: pro proteína convertasa subtilisina kexina tipo 9. iPCSK9: inhibidores de la pro proteína convertasa subtilisina kexina tipo 9. CT: colesterol total. cLDL: colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad. cHDL: colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad. TG: triglicéridos. no-HDL: colesterol no unido a lipoproteína de alta densidad. ApoB: apolipoproteína B. ApoA1: apolipoproteína A1. Lp(a): lipoproteína a. ND: no disponible.

sultados de estudios de morbi-mortalidad con la utilización de iPCSK9. Un análisis pre-especificado de los estudios de fase 3 ha arrojado resultados preliminares favorables con la utilización de iPCSK9<sup>12</sup>. Los resultados de ensayos clínicos con los primeros iPCSK9 estudiados, como

evolocumab y alirocumab, serán presentados en el corto plazo, dando respuesta definitiva al lugar que ocuparán los iPCSK9 en la prevención cardiovascular a través de la regulación lipídica.

### Conveniencia de los iPCSK9

Tres compuestos diferentes, basados en la estrategia de la inhibición de la PCSK9 a través de Ac. monoclonales, se encuentran en desarrollo; dos de los cuales cuentan con aprobación en diferentes partes del mundo<sup>13,14</sup> (Tabla 2). Existen dos grupos de pacientes claramente definidos como beneficiarios principales de la utilización de los iPCSK9: en primer lugar los portadores de HF y en segundo lugar aquellos pacientes en prevención secundaria, con alto o muy alto riesgo, que no logren alcanzar los niveles y objetivos de cLDL con las estrategias farmacológicas disponibles hoy en día.

Otros grupos de pacientes definidos, tendrían un potencial beneficio en la utilización de los iPCSK9. Dentro de este segundo escalón se encuentran aquellos intolerantes a estatinas, los pacientes con escasa respuesta a las estatinas (hipo-respondedores) y aquellos con muy alto riesgo cardiovascular basal, como serían los pacientes diabéticos con otros factores de riesgo cardiovascular asociados.

Tanto alirocumab como evolocumab han llevado a cabo estudios en portadores de HF, obteniendo su aprobación para la utilización de estos compuestos en este grupo de pacientes<sup>15</sup>.

Tabla 2. Comparación de los diferentes inhibidores de PCSK9			
	INHIBIDORES DE LA PCSK9		
	Alirocumab (Praluent)	Evolocumab (Repatha)	Bococizumab
Tipo de anticuerpo monoclonal	IgG1 Humano	IgG2 Humano	IgG2a Humanizado
Mecanismo de acción	Aumenta niveles del rLDL a nivel hepático, evitando su degradación		
Metabolismo	Degradación a través de péptidos pequeños y aminoácidos. No afecta citocromo P450 (principalmente CYP3A4 y CYP2C9), tampoco P-gp ni OATP		
Seguridad	Nasofaringitis (4,80%); infección del tracto respiratorio superior (3,20%); dolor de espalda (3,10%)		
Biodisponibilidad	85%	72%	ND
Tmax	3-7 días	3-4 días	ND
Vida media	17-20 días	11-17 días	ND
Posología	75 mg cada 2 semanas 150 mg cada 2 semanas	140 mg cada 2 semanas ó 420 mg una vez por mes	150 mg cada 2 semanas 300 mg cada 4 semanas
Vía de administración	Subcutánea <i>inyectable en pluma o jeringa precargada</i>	Subcutánea <i>inyectable en jeringa precargada Sistema Pushtronex</i>	Subcutánea
Volumen de distribución	0,04-0,05 L/kg Primero por circulación general	3,3 L (420 mg)	ND
Eliminación	Baja concentración: saturable por PCSK9 Alta concentración: proteólisis no saturable		
Programa / Número de estudios / Número de pacientes	ODYSSEY / 12 Estudios / 23.500	PROFICIO / 10 Estudios / 31.000	SPIRE 1-2 / 7 Estudios / 30.000
Estado clínico	Fase III (Aprobado por FDA y EMA en 2015)	Fase III (Aprobado por FDA y EMA en 2015)	Fase III
Finalización de CVOT	Diciembre de 2017	Octubre de 2017	Abril de 2018
Empresa farmacéutica	Sanofi/Regeneron	Amgen	Pfizer

IgG: inmunoglobulina G. rLDL: receptor de lipoproteínas de baja densidad. PCSK9: pro proteína convertasa subtilisina kexina tipo 9. Biodisponibilidad: cantidad de fármaco en una formulación que se libera y queda disponible para su absorción. Tmax: tiempo máximo (Parámetro farmacocinético que representa el tiempo requerido para alcanzar la concentración máxima del fármaco en sangre después de su administración por una vía extravascular). Vida media: la vida media plasmática o vida media de eliminación es el tiempo necesario para eliminar 50 % del fármaco del organismo (Tiempo que tarda la concentración plasmática del fármaco en reducirse a la mitad de sus niveles iniciales. Permite además determinar el intervalo óptimo de administración entre dosis. Desde el punto de vista clínico, se relaciona con el aclaramiento de creatinina para hacer ajustes de dosis. Sirve también para hacer comparaciones entre fármacos con la misma indicación). CVOT: *Cardiovascular Outcome Trial* (resultado de prueba cardiovascular). P-gp: P-glicoproteína 1. OATP: *organic anion-transporting polypeptide*: polipéptido transportador de aniones orgánicos. ND: no disponible.

Evolocumab ha sido testado en pacientes con HF homocigotas (estudios TESLA y TAUSSIG)<sup>16</sup>, obteniendo también su aprobación en este grupo especial de dislipémicos genéticos severos. Cabe destacar que los pacientes con HF homocigota pasibles de ser tratados con iPCSK9 deben tener actividad residual del rLDL para observar una respuesta en los niveles del cLDL.

Las estatinas han demostrado ser fármacos sumamente eficaces y seguros<sup>8,9</sup>. Evidencia de peso ha demostrado que cada 38 mg/dL de descenso de cLDL (1 mmol), el riesgo cardiovascular en diferentes escenarios, desciende un 22%<sup>17</sup>; sin embargo, un importante riesgo residual permanece luego de la utilización de estatinas; alrededor del 60% de los pacientes tratados con estatinas continúan padeciendo eventos cardiovasculares, siendo necesario la utilización de otras herramientas terapéuticas con el fin de disminuir este riesgo residual<sup>18</sup>.

Por otro lado, los objetivos del cLDL en prevención secundaria (<100 mg/dL o <70 mg/dL) se alcanzan en un grupo reducido de pacientes, inclusive con el agregado de ezetimibe, evidenciando una vez más la necesidad de nuevas estrategias terapéuticas a tal fin<sup>19</sup>.

Es aquí donde los iPCSK9 entran a jugar un rol esencial, en pacientes con antecedentes de ECV, que persistan con eventos (riesgo residual) o no alcancen las metas de cLDL. Por último podemos resaltar que aquellos pacientes intolerantes a estatinas o con una hipo-respuesta farmacológica a estos fármacos, no tienen a la fecha alternativas con el mismo nivel de evidencia ante este escenario. Se plantea entonces que los iPCSK9 serían un grupo terapéutico adecuado a fin de cubrir esta necesidad. Diferentes grupos y autores han intentado determinar y definir aquellos pacientes intolerantes a estatinas a fin de poder categorizar y caracterizar aquellos intolerantes reales a estos fármacos. Distintos estudios han evaluado en fase 3 a los iPCSK9 en el contexto de pacientes con intolerancia a estatinas<sup>20,21</sup>. Para concluir en cuanto a su conveniencia, podemos resumir que los iPCSK9 han mostrado una reducción sustancial de los niveles circulantes de cLDL en diversas poblaciones y escenarios. No obstante, dada la ausencia de resultados definitivos en estudios de morbi-mortalidad en el momento actual, sumado a la lógica escasa y limitada información sobre la seguridad a largo plazo, su uso se considerará preferentemente en las siguientes situaciones clínicas de alto riesgo cardiovascular, asociadas a elevaciones importantes de cLDL, en las cuales no existen opciones de tratamiento, siempre asociado a una dieta baja en grasas y a la dosis máxima tolerada de estatinas:

- 1- Pacientes adultos con diagnóstico de HF heterocigota en los que:

- o existe contraindicación o intolerancia demostrada a las estatinas;
  - o en los que un tratamiento hipolipemiante intensivo con estatinas a la dosis máxima tolerada (con o sin otros hipolipemiantes) ha sido insuficiente, una vez descartada la falta de adherencia al tratamiento y a las medidas higiénico-dietéticas.
- 2- Pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria no

familiar o dislipemia mixta primaria que presenten ECV clínica en los que:

- o existe contraindicación o intolerancia demostrada a las estatinas;
  - o en los que un tratamiento hipolipemiante intensivo con estatinas a la dosis máxima tolerada (con o sin otros hipolipemiantes) ha sido insuficiente, una vez descartada la falta de adherencia al tratamiento y a las medidas higiénico-dietéticas.
- 3- Pacientes  $\geq 12$  años de edad con diagnóstico de HF homocigota, que tengan mutación de receptor LDL defectuoso o mutación del gen PCSK9, en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes.

## Seguridad de los iPCSK9

Dos aspectos básicos relacionados a la seguridad de los iPCSK9 son de destacar:

- 1- El amplio perfil de seguridad evidenciado hasta el momento<sup>10</sup>.
- 2- La pendiente evaluación de los efectos neurocognitivos<sup>22</sup>, la potencial consecuencia de la inhibición de la PCSK9 en otros sistemas<sup>23</sup>, y por último, los efectos en el largo plazo de llevar los niveles de cLDL a valores bajos a muy bajos.

Los iPCSK9 han evidenciado en los resultados de fase 3 un amplio perfil de seguridad, incluyendo los aspectos inmunológicos, demostrando ser sumamente específicos contra la PCSK9 sin inmunogenicidad evidenciada hasta el momento<sup>24</sup>.

Con respecto a los aspectos de seguridad y efectos adversos, más de 25.000 pacientes han sido evaluados, sumando los tres inhibidores en desarrollo, comparando compuesto activo versus placebo<sup>25</sup>.

Cabe destacar que no se encontraron diferencias significativas en los efectos adversos observados durante las fases 2 y 3 del desarrollo de estos compuestos. Ningún paciente presentó una complicación grave que haya puesto en riesgo su vida con los iPCSK9.

Los efectos adversos más comúnmente reportados fueron: nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, reacciones menores (dolor, eritema) en el sitio de inyección y trastornos leves gastrointestinales (diarrea, náusea)<sup>9,10</sup>. No se ha evidenciado o reportado la generación de anticuerpos contra los iPCSK9, durante el tiempo que han sido evaluados estos compuestos<sup>25</sup>.

Los efectos adversos neurocognitivos (pérdida de memoria, desorientación, amnesia y demencia) se hallaron en un porcentaje mayor en el grupo de droga activa (0,9% vs 0,3% con evolocumab y 1,2% vs 0,5% para alirocumab), si bien los estudios de fase 3 que han reportado esta diferencia no han sido diseñados específicamente para valorar este efecto adverso<sup>26</sup>. Las agencias regulatorias como *Food and Drug Administration* (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) han solicitado estudios específicos a fin de evaluar con máxima precisión la posibilidad de efectos adversos neurocognitivos

asociados con iPCSK9. El efecto de los iPCSK9 sobre la función cognitiva está siendo estudiado con el ensayo EBBINGHAUS (*Evaluating PCSK9 BindingAntiBodyInfluenceoNcoGnitiveHeAlth in High cardiovasUlarRisk-Subjects*) -NCT02207634-, un sub-estudio del FOURIER con evolocumab -NCT01764633-<sup>27</sup> y con el análisis del ensayo ODYSSEY LONG TERM -NCT01663402-, con alirocumab<sup>29</sup>.

La PCSK9 se ha encontrado en diferentes tejidos y órganos, con los potenciales efectos a determinar en futuros estudios cuando se inhibe su función<sup>23</sup>.

Riñón, páncreas, tubo digestivo, sistema nervioso central y periférico, tejido graso y pared vascular, son sólo algunos de los diferentes tejidos extra-hepáticos donde se ha hallado la PCSK9 y donde su inhibición podría generar efectos beneficiosos, neutros o deletéreos.

Existe cierta evidencia de regulación renal de la presión arterial a través de los canales de sodio, control de la homeostasis en la función endocrina pancreática con relación a la insulino-resistencia y regulación del metabolismo neuronal, relacionadas intrínsecamente a la PCSK9<sup>23</sup>.

Mención aparte merece la relación entre el virus de la hepatitis C y el rLDL. Los dos receptores que permiten el ingreso del virus C al hepatocito, el CD81 y el rLDL, son regulados negativamente por la PCSK9. Recientemente, se demostró que la expresión hepática de CD81 se incrementa marcadamente con la reducción de la PCSK9. El rLDL y CD81 aumentarían su expresión en el contexto de la utilización de iPCSK9, resultando en un incremento de la capacidad de ingreso celular por el virus de la hepatitis C. Por lo tanto, se propuso que el nivel en el plasma y la actividad de la PCSK9 podrían modular el potencial efecto de infectividad del virus de la hepatitis C al hepatocito<sup>24</sup>.

No se han estudiado los iPCSK9 en pacientes con insuficiencia renal avanzada o insuficiencia hepática grave. Datos limitados se encuentran disponibles en población pediátrica y en mayores de 75 años.

Las estatinas han demostrado aumentar el riesgo de nuevos casos de diabetes, desconociendo al día de hoy el mecanismo por el cual generan tal efecto<sup>25</sup>. El interrogante se plantea con los iPCSK9. Un estudio comparó la eficacia de evolocumab, contra placebo y ezetimibe, sin evidencia que evolocumab afectara los niveles de glucemia<sup>26</sup>. Tampoco se encontró evidencia de afectación de los niveles de glucemia ni nuevos casos de diabetes en el análisis del programa ODYSSEY para alirocumab<sup>28</sup>. Por último mencionaremos que la capacidad y eficacia de estos compuestos en disminuir el cLDL y llevarlo a niveles bajos o muy bajos (25-50 mg/dL); resulta un interrogante si alcanzar estos niveles y mantenerlos por un tiempo indefinido, conllevarán algún efecto adverso o deletéreo. La evidencia que se desprende de los estudios genéticos, con pacientes con pérdidas de la función del gen de la PCSK9 y niveles de cLDL muy bajos desde temprana edad, no han demostrado ningún efecto adverso en el mediano o largo plazo<sup>29</sup>.

## Conclusión

Sin duda estamos frente a un nuevo grupo farmacológico con múltiples e interesantes propiedades. En primer lugar, es de destacar la capacidad y eficacia de los iPCSK9, no sólo sobre el cLDL, sino también sobre otras sub-fracciones lipoproteicas como la Lp(a), el No-HDL e inclusive los TG. El amplio perfil de seguridad demostrado con los ensayos presentados merece ser resaltado. Sin embargo, hay dos cuestiones fundamentales con respecto a este factor de seguridad que deben remarcar. Primeramente, comprobar que los niveles alcanzados de cLDL bajos a muy bajos (<25-50 mg/dL) a lo largo del tiempo son seguros y carecen de efectos deletéreos en aquellos pacientes tratados. El segundo punto a considerar en cuanto al perfil de seguridad es el relacionado a los efectos neurocognitivos. Por último, no podemos dejar de reconocer que la PCSK9 es ubicua en cuanto a su distribución y los efectos de su inhibición pueden dar como consecuencia efectos desconocidos hasta el momento.

Tres son los grupos de pacientes en los cuales estos compuestos parecen tener su objetivo central: los portadores de HF, los pacientes con eventos cardiovasculares, de alto riesgo CV que con tratamiento estatínico en altas dosis no logran los objetivos terapéuticos y por último los pacientes con intolerancia a las estatinas.

Uno de los grandes interrogantes planteados hasta el momento, que probablemente será resuelto por los iPCSK9, se refiere a la fisiología y biología del cLDL. Cuán bajo podemos llevar el cLDL; siendo no solamente protector desde el punto de vista cardiovascular, sino buscando un punto en donde la recta de descenso del cLDL pierda el efecto protector, denominado "punto J". Este fenómeno de "punto J" está definido para otros factores de riesgo, como la hipertensión arterial y la diabetes, pero no aún para el cLDL. La aceptación, por parte de los pacientes y también de los profesionales de la salud, a un tratamiento mínimamente invasivo, como es la aplicación subcutánea de la medicación, también conlleva un interrogante que se verá resuelto sólo luego del paso del tiempo y de la nueva medicación en el mercado. No podemos dejar de considerar el costo de los iPCSK9, aunque este tema escapa al objetivo planteado en esta revisión.

Finalmente, los iPCSK9 abren sin duda una nueva luz de esperanza para la prevención y tratamiento de la ECV aterosclerótica, con un nuevo e innovador mecanismo de acción y forma de administración. Los resultados de los grandes estudios sobre morbi-mortalidad próximos a presentarse, ubicarán y darán respuesta al interrogante mayor hoy planteado en cuanto a la eficacia de los iPCSK9 y el lugar que ocuparán en el campo del manejo de los lípidos y prevención cardiovascular.

## Recursos financieros

Los autores no recibieron ningún apoyo económico para la investigación.

## Conflicto de intereses

Los autores no presentan conflicto de intereses.

### Referencias bibliográficas

1. Ferrante D, Linetzky B, Konfino J y col. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2009: Evolución de la epidemia de enfermedades crónicas no transmisibles en la Argentina. Estudio de corte transversal. *Rev Argent Salud Pública* 2011;2(6):34-41.
2. Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370:1829-39.
3. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, et al. Residual Risk Reduction Initiative (R3I): The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patients. *Diab Vasc Dis Res* 2008; 5:319-335.
4. Mancini GB, Tashakkor AY, Baker S, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update. *Can J Cardiol* 2013; 29:1553-68.
5. Nordestgaard BG, Chapman JM, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society *Eur Heart J* 2013; 34:3478-90.
6. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34(2):154-156.
7. Verbeek R, Stoekenbroek RM, Hovingh GK. PCSK9 inhibitors: novel therapeutic agents for the treatment of hypercholesterolemia. *Eur J Pharmacol* 2015; 763:38-47.
8. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, et al. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J* 2016; 37:536-545.
9. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Medicine* 2015; 13:123.
10. Li C, Lin L, Zhang W, et al. Efficiency and Safety of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9 Monoclonal Antibody on Hypercholesterolemia: A Meta-Analysis of 20 Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 2015; 4:e001937.
11. Wierzbicki AS, Hardman TC, Viljoen A. Inhibition of proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) as a treatment for hyperlipidaemia. *Expert Opin Investig Drugs* 2012; 21:667-76.
12. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDLCI. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500-9.
13. Giugliano RP, Sabatine MS. Are PCSK9 inhibitors the next breakthrough in the cardiovascular field? *J Am Coll Cardiol* 2015;65(24):2638-51.
14. Masana L, Ascaso JF, Civeira F, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis sobre las indicaciones de los inhibidores de la PCSK9. *Clin Investig Arterioscler. Clin Investig Arterioscler* 2016;28(3):164-165.
15. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385 (9965): 341-350.
16. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380(9841):581-90.
17. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials. *Lancet* 2005; 366:1267-78.
18. Pitts NR, Eckel RH. The emerging role of PCSK9 inhibitors in preventive cardiology. *European Cardiology Review* 2014; 9(2):65-70.
19. 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(23):2497-506.
20. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al. Anti-PCSK9 Antibody Effectively Lowers Cholesterol in Patients With Statin Intolerance. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2541-8.
21. Kolodziejczak M, Navarese EP. Role of PCSK9 antibodies in cardiovascular disease: Critical considerations of mortality and neurocognitive findings from the current literature. *Atherosclerosis* 2016;247:189-92.
22. Wierzbicki AS, Hardman TC, Viljoen A. Inhibition of proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) as a treatment for hyperlipidaemia. *Expert Opin Investig Drugs* 2012;21:667-676.
23. Cannon CP, Cariou B, Blom D, et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015;36(19):1186-94.
24. Wan Peng, Wei Peng, Zhang Qian, et al. Therapeutic efficacy of PCSK9 monoclonal antibodies in statin-nonresponsive patients with hypercholesterolemia and dyslipidemia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016; 222:119-129.
25. Swiger KJ, Martin SS. PCSK9 Inhibitors and Neurocognitive Adverse Events: Exploring the FDA Directive and a Proposal for N-of-1 Trials. *Drug Saf* 2015; 38:519-526.
26. Evaluating PCSK9 binding antibody influence on cognitive health in high cardiovascular risk subjects (EBBINGHAUS). Registered 31 July 2014. Available online at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02207634>.
27. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J* 2014;168:682-9.
28. Colhoun H, Ginsberg H, Robinson J, et al. No effect of PCSK9 inhibitor alirocumab on the incidence of diabetes in a pooled analysis from 10 ODYSSEY Phase 3 studies. *Eur Heart J* 2016 Jul 26. pii: ehw292. [Epub ahead of print] <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/early/2016/07/25/eurheartj.ehw292.full.pdf>
29. Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet* 2006; 79, 514-523.