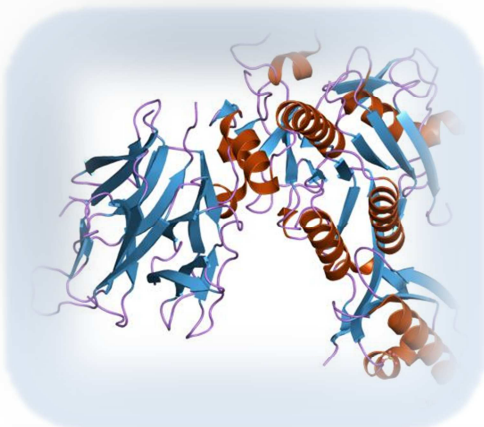
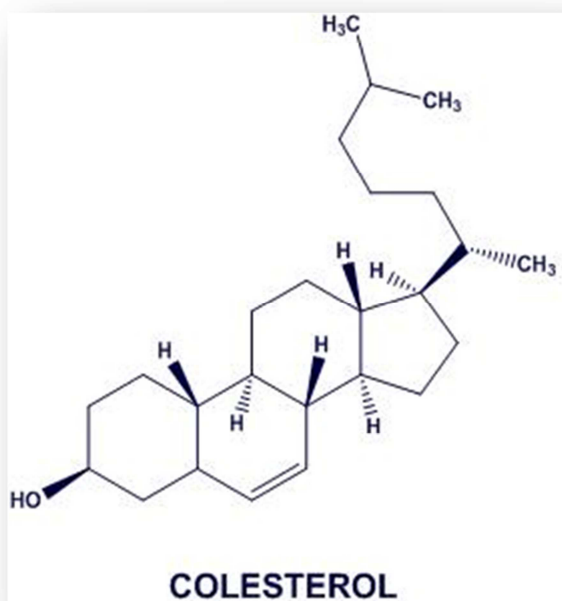


NUEVA CLASE DE FÁRMACOS PARA REDUCIR EL COLESTEROL



En una [reunión científica desarrollada en Los Ángeles, California](#), Estados Unidos, el lunes, 5 de noviembre (2012) se ha presentado una nueva clase de medicamentos para disminuir el colesterol en sangre, que podrían ser adecuados para pacientes que no logran un control adecuado con las [estatinas](#).



Aun cuando la última palabra sobre esta nueva clase de fármacos puede retrasarse todavía algunos años, los resultados preliminares son tan esperanzadores que las Compañías Farmacéuticas han iniciado una verdadera carrera para su comercialización.

Los primeros ensayos clínicos han mostrado que estos fármacos reducen el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad

(LDL, de *Low Density Lipoprotein*) en porcentajes de entre un 40% y un 70% tras varias semanas de tratamiento, equivalente a la reducción conseguida por las estatinas más eficaces, como la [Atorvastatina](#). Los nuevos medicamentos hipocolesterolemiantes se pueden usar conjuntamente con las estatinas logrando una mayor disminución del colesterol en sangre.

[Frederick Raal](#), de la [Universidad de Witwatersrand](#), en *Johannesburg*, Sudáfrica, quien presentó uno de los nuevos estudios con estos fármacos, afirmó que “con estos medicamentos, administrados junto a estatinas, se puede conseguir virtualmente casi cualquier meta”.

Esta nueva clase de medicamentos se denominan genéricamente “inhibidores de PCSK9”. Los medicamentos en estadios de desarrollo más avanzados están ahora iniciando los ensayos clínicos fase III (la última etapa previa a la comercialización), pero es improbable que lleguen a la clínica antes del año 2015.

Pero hay algunas advertencias: una es que mientras estos fármacos disminuyen el colesterol, no se ha demostrado hasta ahora que verdaderamente reduzcan el riesgo de [ataque cardíaco](#), [ictus](#) u otros problemas cardiovasculares.

Además, muchos de los estudios hasta ahora han sido limitados en el tiempo (no más de 12 semanas) y han involucrado menos de 200 pacientes. Son necesarios estudios más prolongados para mostrar que estos medicamentos se puedan prescribir de manera segura durante muchos años, casi siempre durante el resto de la vida de los pacientes.

Las expectativas son muy favorables. Así se manifestó el Dr. [Peter Wilson](#), de [Emory University](#), durante la reunión científica de *Los Ángeles*.

Los “inhibidores de PCSK9” han de inyectarse de sólo cada 2 semanas a 4 semanas.

A pesar del *armamentaria* farmacológico disponible para disminuir el colesterol, muchas personas no logran reducirlo de manera suficiente a base únicamente de [estatinas](#). Si esta nueva clase de fármacos cumple sus expectativas supondría ganancias de billones de dólares para las empresas involucradas.

Hasta ahora los laboratorios que tienen “inhibidores de PCSK9” en estadios más avanzados de desarrollo preclínico son la multinacional francesa [Sanofi Aventis](#), y la empresa norteamericana de biotecnología [Regeneron Pharmaceuticals](#), sita en *Tarrytown, New Jersey*.

Las dos empresas farmacéuticas anunciaron el lunes, 5 de noviembre (2012) que habían iniciado un [estudio clínico conjunto fase III](#) (*ODISSEY*), incluyendo a más de 22.000 pacientes que habían sufrido en fecha reciente un ataque cardíaco o un agravamiento del dolor torácico en pacientes que no consiguen disminuir sus niveles de colesterol a base

solo de *estatinas*. Los pacientes se auto-inyectarán una vez cada dos semanas, bien el fármaco o un placebo, mientras continúan su tratamiento con *estatinas*.

El estudio, que se llevará no menos de dos años, determinará si el fármaco, conocido en clave por el código SAR235553/REGN727, puede reducir la incidencia de ataques cardíacos, ictus y otros problemas cardiovasculares.

En una [reciente publicación en la revista médica *New England Journal of Medicine*](#), los pacientes que tomaban el “inhibidor de PCSK9” del laboratorio *Sanofi Aventis* junto con la dosis máxima de *Atorvastatina* en versión genérica, tuvieron una reducción de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) de un 73%, mientras que la reducción lograda solo con *Atorvastatina* a dosis máximas fue del 17%.

Otros laboratorios también están en la línea de salida de esta nueva clase de fármacos: [Amgen](#) (*Applied Molecular Genetics*) ha presentado sus estudios fase II: *LAPLACE-TIMI 57 (LDL-C Assessment with PCSK9 monoclonal Antibody inhibition Combined with statin therapy- Thrombolysis In Myocardial Infarction-57)*; y *MENDEL (Monoclonal Antibody Against PCSK9 to Reduce Elevated LDL-C in Patients Currently Not Receiving Drug Therapy For Easing Lipid Levels)*; a la vez que planea iniciar los estudios fase III con su producto a comienzos del año 2013; [Pfizer](#) y [Roche](#) tienen fármacos en estadios intermedios de investigación clínica; otros, como [Eli Lilly & Company](#), y [Anylam](#), también tienen potenciales “inhibidores de la PCSK” en diferentes fases de investigación.

El Dr. [Evan A. Stein](#), adscrito al *Metabolic and Atherosclerosis Research Center*, en *Cincinnati (Ohio)*, afirmó que entre un 10% y un 20% de los pacientes no toleran las dosis de *estatinas* que serían necesarias para disminuir el colesterol de modo suficiente. La única alternativa farmacológica disponible en la actualidad para soslayar esta situación es el fármaco de [Merck](#), [Zetia](#)® (*Ezetimibe*), con el que se consigue una reducción de las concentraciones de colesterol en sangre de aproximadamente un 18%. *Evan A. Stein* presentó los resultados de un ensayo del producto de *Amgen*, AMG145.

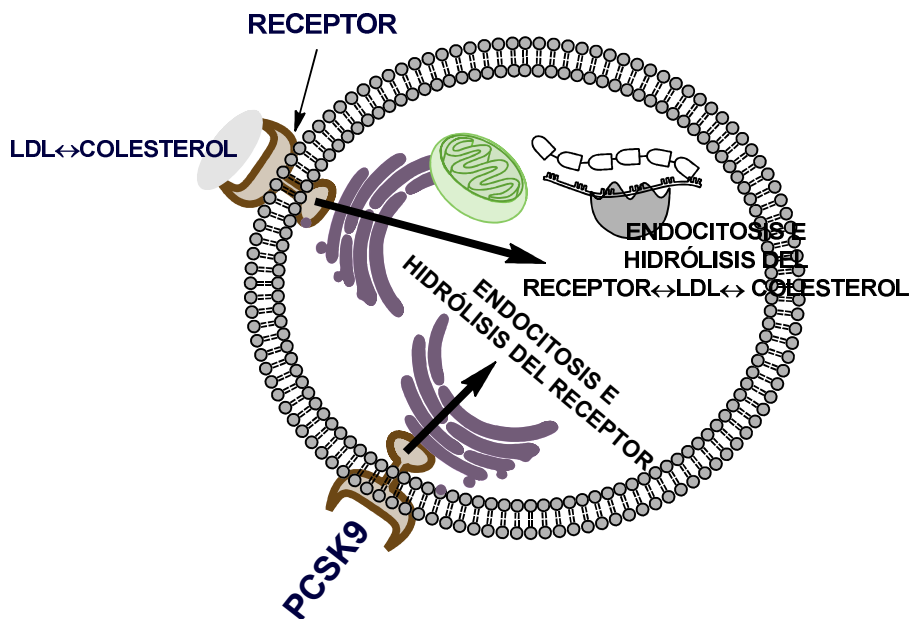
Los pacientes tratados con AMG 145 experimentaron una reducción de sus niveles de LDL entre un 41% y un 51% al cabo de 12 semanas de tratamiento, dependiendo el porcentaje en función de la dosis administrada. El subgrupo de pacientes que recibió AMG 145 y *Ezetimibe* (*Zetia*®) lograron una reducción promedio del 63%. En cambio

el subgrupo de pacientes que fue tratado con *Ezetimibe* (*Zetia*®) y placebo solo redujo sus niveles de LDL un 15%.

Al cabo de 12 semanas de tratamiento, solo un 7% de los pacientes tratados con *Ezetimibe* redujo su LDL a 100mg/dL, un objetivo adecuado para muchas personas. Este nivel de LDL se logró en el 61% de los pacientes a los que se administró la dosis más elevada de AMG 145; y en el 90% de aquellos que recibieron AMG 145 y *Ezetimibe*. Los [resultados de este ensayo \(GAUSS \[Goal Achievement after Utilizing an anti-PCSK9 antibody in Statin intolerant Subjects\]\)](#) han sido publicados en la revista médica *The Journal of the American Medical Association*.

Las partículas LDL↔Colesterol se unen a receptores anclados en la membrana de los hepatocitos, penetrando así en el interior de las células.

PCSK9 se une al receptor para las LDL. El complejo así formado da lugar a la endocitosis del receptor y su hidrólisis por proteasas específicas en el retículo endoplásmico. La disminución del número de receptores da lugar a una disminución de la captación celular de las LDL circulantes; y, por consiguiente, un incremento del colesterol en plasma. Los anticuerpos monoclonales frente al PCSK9 (“inhibidores del PCSK9”), dan lugar a un mayor número de receptores de LDL, una mayor captación de las partículas LDL-Colesterol en circulación, y una disminución muy importante del colesterol plasmático.



PCSK9 (acrónimo en inglés de “Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9”) pertenece a una familia compuesta por 9 proteínas con actividad enzimática de endoproteasa, denominada de manera genérica “proteínas-convertasas”. Siete de las nueve proteínas tienen notable homología entre ellas y con la *Subtilisina* (epíteto derivado de la proteína de *Bacillus subtilis*, de ahí el nombre) y *Kexina* (proteína de las levaduras). Filogenéticamente es muy probable que las “proteínas-convertasas” humanas deriven, en última instancia, de la *Subtilisina* (bacteriana) y *Kexina* (levaduras).

Las “proteínas-convertasas” comprenden:

- *Proteína-Convertasa Subtilisina/Kexina tipo 1 (PCSK1, antes denominada PC1/3).*
- *Proteína-Convertasa-Subtilisina-Kexina tipo 2 (PCSK2, antes denominada PC2).*
- *Proteína-Convertasa-Subtilisina-Kexina tipo 3 (PCSK3, antes denominada furina).*
- *Proteína-Convertasa-Subtilisina-Kexina tipo 4 (PCSK4, antes denominada PC4).*
- *Proteína-Convertasa-Subtilisina-Kexina tipo 5 (PCSK5, antes denominada PC5/6).*
- *Proteína-Convertasa-Subtilisina-Kexina tipo 6 (PCSK6, antes denominada PACE4).*
- *Proteína-Convertasa-Subtilisina-Kexina tipo 7 (PCSK7, antes denominada PC7).*

Estas siete endoproteasas tienen notable homología estructural, evidenciada de manera muy significativa en los dominios vinculados directamente con su actividad enzimática.

Las dos restantes “Proteína-Convertasa” se diferencian de las siete descritas. Se denominan:

- *Subtilisina-Kexina Isoenzima 1 Proteasa tipo 1 (abreviadamente SK1/SIP).*
- *Proteína-Convertasa Subtilisina-Kexina tipo 9 (abreviadamente PCSK9).*

Todas las proteínas-convertasas se sintetizan en forma de precursores inactivos (zimógenos) que contienen unos dominios necesarios para su plegamiento correcto

(mantenimiento de sus estructuras secundaria y terciaria). Estos dominios acompañantes actúan a la manera de las carcasas de los cohetes espaciales, escindiéndose durante el proceso de activación de la enzima. El proceso de activación (zimógeno → enzima activo) tiene lugar en el retículo endoplásmico, etapa dependiente de la concentración del catión Ca^{2+} y regulado en un estrecho margen de pH.

Todas las “Proteínas-Convertasas” son *proteín-serinas*, circunstancia que hace alusión a la abundancia del aminoácido *serina* en el centro activo de las distintas isoenzimas.

Este grupo de proteínas se hallan involucradas en diversas enfermedades, desde la hipercolesterolemia (tema de este editorial), hasta la enfermedad de *Alöis Alzheimer*, el cáncer, las enfermedades infecciosas y diversas alteraciones endocrinas.

Habrà que esperar varios años antes de que este prometedor nuevo grupo de medicamentos, hoy en distintos estadios de investigación preclínica, puedan incorporarse al *armamentaria* farmacológico contra la hipercolesterolemia, signo clínico anticipatorio de graves enfermedades con elevado índice de mortalidad.

Zaragoza, a 11 de noviembre de 2011

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Zaragoza