

Cartas científica

Experiencia inicial en la práctica clínica con los inhibidores de la PCSK-9 para las indicaciones actuales de financiación en España**Initial Real-world Experience With PCSK-9 Inhibitors in Current Indications for Reimbursement in Spain****Sr. Editor:**

Los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9 (PCSK-9) son un nuevo tratamiento hipolipemiante con el que se ha demostrado de manera concluyente una reducción tanto del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) como de los eventos cardiovasculares mayores^{1,2}. El evolocumab y el alirocumab se comercializan desde hace más de 1 año; por consiguiente, la evidencia relativa a su efectividad en la práctica clínica real es todavía escasa en las indicaciones que son reembolsadas en ámbitos locales o nacionales. El objetivo de nuestro estudio es describir la seguridad y la efectividad (por lo que respecta a la reducción del cLDL) de este tratamiento en los primeros pacientes tratados con evolocumab o con alirocumab en 5 centros.

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de los pacientes tratados con evolocumab o alirocumab en 5 hospitales diferentes de España en los primeros 6 meses en que se dispuso localmente de esos tratamientos. En la actualidad hay 3 indicaciones aceptadas para el reembolso del tratamiento en España: hipercolesterolemia familiar (HF) sin enfermedad cardiovascular (EC) pero con cLDL > 100 mg/dl, EC pero con cLDL > 100 mg/dl a pesar del tratamiento hipolipemiante máximo tolerado e intolerancia a las estatinas y cLDL > 100 mg/dl. El tratamiento con estatinas se clasificó según lo establecido en la guía vigente³. Se definió como paciente con intolerancia a los que abandonaron el tratamiento con estatinas a causa de efectos adversos o no toleraron dosis altas.

Se calcularon las diferencias absolutas y relativas entre las determinaciones bioquímicas y se evaluaron las diferencias mediante un ANOVA de una vía y una prueba de Bonferroni tras la estimación. Todos los análisis se realizaron con el programa Stata 14.3 (Stata Corp., 2009; College Station, Texas, Estados Unidos).

Se identificó a 98 pacientes remitidos para la instauración de un tratamiento con PCSK-9, pero 1 de ellos rechazó iniciar el tratamiento y en 14 no se realizó un segundo análisis de sangre; por consiguiente, la seguridad y la eficacia se analizaron en 83 pacientes. La indicación más frecuente fue la EC y el cLDL > 100 mg/dl (74,5%); la intolerancia a las estatinas (16,3%) y la HF y cLDL > 100 mg/dl (9,2%) fueron menos comunes. No se observaron diferencias relevantes entre los 3 subgrupos de pacientes, aparte de una prevalencia ligeramente superior del sexo masculino y la hipertensión en los pacientes con EC (tabla 1). El uso basal de estatinas fue muy elevado y más de la mitad de los pacientes estaban en tratamiento con ezetimiba. El inhibidor de PCSK-9 utilizado con más frecuencia fue el evolocumab.

El cLDL en el momento en que se indicó el uso de un inhibidor de PCSK-9 (cLDL basal) fue $158,9 \pm 60,3$ mg/dl. El segundo análisis de sangre durante el tratamiento se realizó tras una mediana de 184,0 [intervalo intercuartílico, 93,5–310,5] días. La media de reducción del cLDL fue del 55,5%. Tal como se muestra en la figura 1, el tratamiento fue eficaz en los 3 grupos y no se observaron diferencias entre ellos ($p = 0,88$). No obstante, los pacientes tratados con evolocumab presentaron mayores reducciones que los tratados con alirocumab: el 67,7 frente al 40,7% ($p < 0,001$) a pesar de tener el mismo cLDL basal; solo 9 pacientes recibieron tratamiento con alirocumab a dosis de 150 mg, el cLDL basal fue de 177,0 mg/dl y la reducción del cLDL fue equipotente respecto a lo observado con la dosis de 75 mg. No se registraron efectos adversos de interés; solo 1 paciente refirió una reacción local tras la séptima dosis de evolocumab, que se resolvió al cambiar el lugar de administración.

Nuestra experiencia inicial con los inhibidores de PCSK-9 en pacientes de la práctica clínica real concuerda con los datos de eficacia y seguridad ya publicados^{1,2}. Creemos que esta experiencia es representativa y pertinente para la práctica clínica cotidiana. Los inhibidores de PCSK-9 constituyen una estrategia totalmente nueva y complementaria para la reducción del cLDL, que puede usarse en monoterapia o combinada con cualquier otro fármaco hipolipemiante⁴. Los resultados positivos de los ensayos clínicos aleatorizados^{1,2} llevarán muy probablemente a una modificación de las recomendaciones de las guías respecto a las combinaciones de medicamentos y a un incremento de las recomendaciones para su uso.

El evolocumab y el alirocumab parecen tener un efecto similar en cuanto a la reducción del cLDL a dosis equipotentes^{1,2}. El alirocumab tiene 2 presentaciones diferentes y la mayoría de los pacientes del ensayo ODYSSEY Outcomes recibieron la dosis de 75 mg²; con ello, el cLDL final con el tratamiento fue de 53,3 mg/dl², a diferencia de los 30 mg/dl observado en el ensayo FOURIER¹. Dado que la mayoría de los pacientes de nuestro estudio tratados con alirocumab recibieron la dosis de 75 mg, el efecto de reducción del cLDL fue inferior al observado en los pacientes tratados con evolocumab. La relación coste-efectividad de los inhibidores de PCSK-9 en la práctica clínica real es objeto de controversia⁵, pero creemos que nuestros resultados podrían ser útiles para facilitar la aplicación de estos tratamientos en la práctica clínica cotidiana.

Como ocurre con la experiencia inicial de cualquier nuevo fármaco, nuestro estudio tiene la limitación de un tamaño muestral pequeño, además de un diseño observacional y retrospectivo. Además, la adherencia al tratamiento con los inhibidores de PCSK-9 y demás fármacos hipolipemiantes se valoró según lo notificado por los propios pacientes. El cLDL era bastante alto, lo que podría reflejar que el tratamiento se recomendó en pacientes seleccionados con valores de cLDL muy elevados.

En conclusión, la experiencia inicial con el evolocumab y el alirocumab en pacientes de la práctica clínica real con el cLDL no controlado respalda la eficacia y la seguridad de los inhibidores de PCSK-9. La media de reducción del cLDL fue del 55,5% y resultó estadísticamente superior en los pacientes tratados con evolocumab

Tabla 1
Características clínicas de la población según la indicación para el tratamiento con PCSK-9

	Todos	HF y LDL > 100 mg/dl	EC y LDL > 100 mg/dl	Intolerancia a las estatinas y LDL > 100 mg/dl	p
Pacientes, %	98	9 (9,2)	73 (74,5)	16 (16,3)	
Edad (años)	57,4 ± 11,4	44,3 ± 12,4	57,6 ± 11,3	61,2 ± 8,9	0,64
IMC	28,5 ± 4,2	26,8 ± 4,7	28,6 ± 4,4	29,4 ± 1,7	0,43
Varones, %	62,2	44,4	68,5	43,8	0,09
Hipertensión, %	49,0	11,1	56,2	37,5	0,02
Diabetes, %	22,5	0,0	27,4	12,5	0,10
Tabaquismo actual, %	23,5	22,2	21,9	31,3	0,72
Dislipemia, %	94,9	100,0	93,2	100,0	0,41
EC previa, %	81,6	22,2	91,8	68,8	< 0,01
IC previa, %	9,2	11,1	11,0	0,0	0,55
Ictus previo, %	6,1	0,0	8,2	0,0	0,67
Enfermedad arterial periférica, %	8,2	0,0	9,6	6,3	0,59
Fibrilación auricular, %	8,2	11,1	5,5	18,8	0,20
Tratamiento con estatinas, %	81,6	88,9	86,3	56,3	0,02
Estatinas a dosis moderadas-altas, %	56,1	77,8	63,0	12,5	< 0,01
Tratamiento con ezetimiba, %	52,0	22,2	56,2	50,0	0,16
Estatina más ezetimiba, %	48,0	22,2	54,8	31,3	0,18
Fibratos, %	23,1	0,0	23,5	30,0	0,48
Inhibidor de PCSK-9					
Alirocumab 75, %	34,7	11,1	38,4	31,3	0,26
Alirocumab 150, %	9,2	22,2	9,6	0,0	0,18
Evolocumab 140, %	56,1	66,7	52,0	68,7	0,38
Inicial					
Colesterol total (mg/dl)	242,1 ± 74,6	346,4 ± 121,1	226,1 ± 54,1	257,0 ± 77,6	< 0,01 ^a
cLDL (mg/dl)	158,9 ± 60,3	259,0 ± 109,7	145,5 ± 37,3	163,9 ± 58,9	< 0,01 ^a
chDL (mg/dl)	47,4 ± 14,4	67,1 ± 16,1	44,4 ± 11,3	50,2 ± 17,5	0,01 ^a
Triglicéridos (mg/dl)	186,8 ± 127,8	101,7 ± 50,7	197,7 ± 132,4	185,1 ± 123,0	0,35
Glucosa en ayunas (mg/dl)	108,2 ± 29,7	89,1 ± 11,1	110,1 ± 31,2	110,6 ± 26,9	0,26
HbA1c (%)	5,8 ± 0,8	5,3 ± 0,3	5,9 ± 0,7	6,1 ± 1,7	0,27
Hemoglobina (g/dl)	14,6 ± 3,1	14,6 ± 0,6	14,7 ± 3,5	14,6 ± 1,5	0,99
Durante el tratamiento					
Colesterol total (mg/dl)	151,8 ± 59,2	200,1 ± 102,0	140,3 ± 45,5	182,8 ± 71,0	< 0,01 ^b
cLDL (mg/dl)	71,7 ± 51,6	122,6 ± 96,4	62,4 ± 39,5	91,7 ± 56,9	< 0,01 ^a
chDL (mg/dl)	48,3 ± 14,3	59,1 ± 20,7	45,7 ± 12,4	55,7 ± 15,7	0,04b
Triglicéridos (mg/dl)	173,2 ± 157,4	93,1 ± 40,8	178,2 ± 162,2	189,6 ± 167,0	0,37
Glucosa en ayunas (mg/dl)	113,2 ± 90,0	94,0 ± 19,9	121,1 ± 99,5	86,9 ± 58,0	0,38
HbA1c (%)	5,9 ± 0,8	5,1 ± 0,2	5,6 ± 1,7	5,3 ± 0,7	0,12
Hemoglobina (g/dl)	13,9 ± 3,1	14,8 ± 1,5	14,0 ± 2,7	12,8 ± 5,0	0,44
Reducción de cLDL (%)	55,5 ± 27,2	56,6 ± 25,1	56,2 ± 28,0	51,0 ± 25,3	0,88
Cumplimiento del objetivo de cLDL, %	61,5	57,1	65,6	41,7	0,29

chDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; EC: enfermedad coronaria; HF: hipercolesterolemia familiar; IC: insuficiencia cardiaca; IMC: índice de masa corporal; LDL, cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; PCSK-9: proproteína convertasa subtilisina/kexina 9.

El cLDL durante el tratamiento se consideró < 100 mg/dl en los pacientes con HF y < 70 mg en las otras 2 columnas.

Salvo otra indicación, los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

^a Para la comparación entre HF y LDL > 100 mg/dl y los otros 2 grupos.

^b Para la comparación entre EC y LDL > 100 mg/dl y los otros 2 grupos.

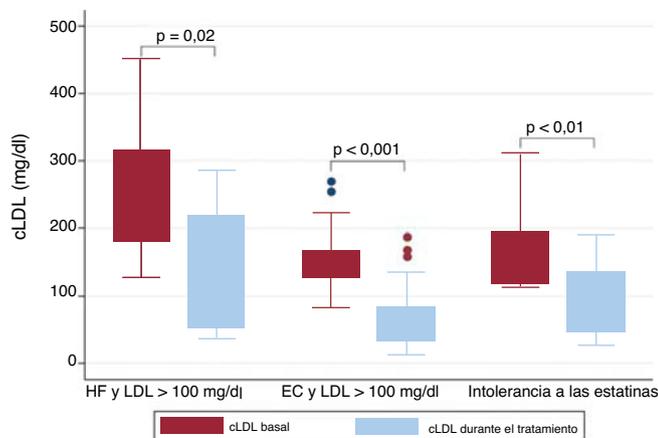


Figura 1. cLDL basal y durante el tratamiento, según la indicación. cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; EC: enfermedad coronaria; HF: hipercolesterolemia familiar.

en comparación con los tratados con alirocumab, tal como era de prever teniendo en cuenta las dosis elegidas por los clínicos. Nuestro estudio respalda la eficacia de los inhibidores de PCSK-9 en la práctica clínica cotidiana.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran ningún conflicto de intereses relativo a este manuscrito. Los investigadores recibieron apoyo del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV).

Alberto Cordero^{a,b,*}, Lorenzo Fácila^c, Moisés Rodríguez-Mañero^{b,d}, Manuel J. Gómez-Martínez^e, Vicente Bertomeu-Martínez^a y Jose R. González-Juanatey^{b,d}

^aDepartamento de Cardiología, Hospital Universitario de San Juan, San Juan de Alicante, Alicante, España

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

^cDepartamento de Cardiología, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

^dDepartamento de Cardiología, Complejo Hospital Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^eDepartamento de Cardiología, Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: acorderofort@gmail.com (A. Cordero).

On-line el 2 de julio de 2019

BIBLIOGRAFÍA

1. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713–1722.
2. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379:2097–2107.
3. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003>.
4. Lekuona I. PCSK9 Inhibitors: From Innovation to Sustainable Clinical Application. *Rev Esp Cardiol.* 2018;71:996–998.
5. Olry de Labry Lima A, Gimeno Ballester V, Sierra Sánchez JF, Matas Hoces A, González-Outón J, Alegre del Rey EJ. Cost-effectiveness and Budget Impact of Treatment With Evolocumab Versus Statins and Ezetimibe for Hypercholesterolemia in Spain. *Rev Esp Cardiol.* 2018;71:1027–1035.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.03.019>
0300-8932/

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cierre percutáneo exitoso de comunicación interauricular tipo seno coronario destechado



Successful Percutaneous Closure of a Complete Unroofed Coronary Sinus

Sr. Editor:

El seno coronario destechado es una forma infrecuente de comunicación interauricular (CIA) en la cual la aurícula izquierda, el seno coronario y la aurícula derecha quedan comunicados por un defecto en el techo del seno coronario^{1–4}. El diagnóstico puede pasar inadvertido, ya que la clínica es inespecífica y resulta difícil definir la anatomía por ecocardiografía transtorácica^{2,3,5}. El cierre quirúrgico permanece como tratamiento de elección^{3,4}.

Una mujer de 17 años con insuficiencia hepática secundaria a cavernomatosis portal pasó por valoración cardiológica previa a trasplante hepático. Portaba un *shunt* transyugular intrahepático portosistémico por hipertensión portal. La ecocardiografía transtorácica mostró una dilatación del ventrículo derecho, lo que motivó la sospecha de CIA tipo seno coronario destechado. No se observaba una vena cava superior izquierda (VCSI) persistente. La

resonancia magnética confirmó la ausencia completa del techo del seno coronario, con *ostium* dilatado y Qp/Qs de 1,9 (figura 1A).

En una sesión multidisciplinaria, se decidió el abordaje percutáneo para cierre del defecto, dadas la insuficiencia hepática y la mala condición clínica de la paciente. La ecocardiografía transesofágica (ETE) y la angiografía de la aurícula izquierda definieron la anatomía del defecto (figuras 1B y C y vídeos 1 y 2 del material adicional). Tras medir el tamaño del defecto en el orificio del seno coronario (en la región inferoposterior del septo interauricular) mediante balón con ETE-3D y multiplanar (figura 1D y vídeo 3 del material adicional) se obtuvo un diámetro inicial máximo de 17–18 mm, con diámetro *stop-flow* por fluoroscopia y ETE de 20–21 mm, y se eligió un dispositivo Figulla-Flex II ASD occluder 21 mm (FFO, Occlutech GmbH; Jena, Alemania), que se avanzó a través de una vaina larga hasta la aurícula izquierda. El disco izquierdo se abrió en la aurícula izquierda, la cintura del dispositivo se posicionó en el orificio del seno coronario, el disco derecho se abrió en la aurícula derecha, y se liberó sin complicaciones. No obstante, unos minutos más tarde el dispositivo migró al ventrículo izquierdo y se recapturó de manera retrógrada desde la arteria femoral. El defecto auricular medía entonces 23–24 mm por ETE, aumento posiblemente debido al paso del dispositivo por el