

50 años de avances en cardiopatía isquémica e hipercolesterolemia: la revolución continúa

Una historia resumida. La inhibición de la PCSK9 y su desarrollo clínico

José López-Sendón*, Almudena Castro y Regina Dalmau

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Palabras clave:
Hipercolesterolemia
Enfermedad cardiovascular
Proteína PCSK9
Inhibidores de la PCSK9

RESUMEN

La hipercolesterolemia es uno de los más importantes factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares, y no siempre es posible controlarla con los tratamientos convencionales: dieta, ejercicio y fármacos hipolipemiantes. La inhibición de la proteína PCSK9 mediante anticuerpos monoclonales aumenta el número de receptores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en el hepatocito y, por lo tanto, contribuye a su destrucción. Con estos fármacos, empleados solos o añadidos a estatinas o ezetimiba, se ha observado una reducción del colesterol muy importante que permite mantener las cifras de cLDL de la mayoría de los pacientes en lo recomendado por las guías de práctica clínica. Para averiguar su eficacia clínica, se han diseñado 3 estudios multicéntricos de morbimortalidad con alirocumab, evolocumab y bococizumab. En el estudio del evolocumab, un anticuerpo monoclonal 100% humano, se demostró una reducción significativa del objetivo primario de eficacia, que incluía mortalidad cardiovascular, infarto agudo de miocardio, ictus, angina inestable o revascularización miocárdica. Por el contrario, en el estudio con bococizumab, un anticuerpo humanizado, no 100% humano, no se observó beneficio clínico, lo que se atribuye a una disminución de la eficacia secundaria a la creación de anticuerpos contra el fármaco. Esta nueva opción terapéutica ya está disponible en la práctica clínica y supone un nuevo avance en la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

A Brief History. PCSK9 Inhibition and Its Clinical Development

ABSTRACT

Hypercholesterolaemia is one of the major cardiovascular risk factors; however, conventional treatment with diet, exercise and cholesterol-lowering drugs are insufficient to control low-density lipoprotein (LDL) cholesterol in a significant number of patients. Inhibition of the PCSK9 protein by using specific monoclonal antibodies increases the number of LDL cholesterol receptors in the hepatocyte, contributing to LDL destruction. The use of these drugs, whether as monotherapy or in combination with statins and ezetimibe, significantly reduces LDL cholesterol, allowing LDL cholesterol levels in most patients to be maintained within limits recommended by clinical practice guidelines. To determine their clinical efficacy, 3 multicenter trials of morbidity and mortality have been conducted with alirocumab, evolocumab and bococizumab. The trial involving evolocumab, a fully human monoclonal antibody, demonstrated a significant reduction of the primary efficacy endpoint, including cardiovascular mortality, myocardial infarction, stroke, unstable angina or myocardial revascularisation. However, no clinical benefit was observed with bococizumab (a humanised but not fully human monoclonal antibody), probably due to a decrease in efficacy secondary to the formation of anti-drug antibodies. This new therapeutic option is already used in clinical practice and is considered a new advance in the prevention of cardiovascular disease.

Keywords:
Hypercholesterolemia
Cardiovascular disease
PCSK9 protein
PCSK9 inhibitors

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9) constituyen una nueva oportunidad para el tratamiento de las dislipemias en general, y en particular de los pacientes con alto riesgo y concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) fuera de los límites recomendados por falta

de mayor eficacia de los tratamientos convencionales: dieta, ejercicio físico, estatinas y ezetimiba. Situaciones especialmente relevantes son las de los enfermos con hipercolesterolemia familiar, los que presentan cifras de cLDL muy elevadas y los que no toleran las estatinas. En estos casos, es muy difícil o incluso imposible conseguir el control adecuado del cLDL con los medios disponibles y el riesgo de eventos cardiovasculares es muy alto.

El desarrollo de investigación básica y clínica, la aprobación por las autoridades reguladoras y la comercialización de los iPCSK9 se realizó en un tiempo récord. En el año 2003, la hipercolesterolemia familiar se asoció con una mutación de la proteína PCSK9¹, cuya estructura quedó determinada en 2007², lo que permitió iniciar el proceso de

*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Pº de la Castellana 261, 28046 Madrid, España.
Correo electrónico: jlopezsendon@gmail.com (J. López-Sendón).

Abreviaturas

EMA: European Medicines Agency
 FDA: Food and Drug Administration
 iPCSK9: inhibidores de la PCSK9
 LDL: lipoproteínas de baja densidad
 PCSK9: Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9

generar anticuerpos monoclonales contra la proteína³ y comenzar la investigación para demostrar su posible eficacia clínica. Los estudios iniciales, que incluían un número significativo de pacientes pero tratados durante poco tiempo (semanas o meses), ofrecieron unos resultados sorprendentes, ya que se observó una reducción del cLDL hasta cifras sin precedentes y un perfil de eficacia y seguridad prometedor⁴. Por este motivo, el evolocumab y el alirocumab recibieron la aprobación de agencias reguladoras para su uso clínico en 2015⁵⁻⁸, a la espera de datos definitivos de eficacia clínica explorados en 3 estudios multicéntricos de morbimortalidad y seguridad a largo plazo con evolocumab⁹, bococizumab¹⁰ y alirocumab¹¹. El alirocumab y el evolocumab se comercializaron en 2016 y se incluyeron en múltiples guías de práctica clínica¹², y en 2017 se publicaron los primeros resultados de 2 de los estudios multicéntricos de morbimortalidad y seguridad: el estudio FOURIER⁹ con evolocumab y el estudio SPIRE¹⁰ con bococizumab; el estudio de morbimortalidad con alirocumab está en curso.

MECANISMO DE ACCIÓN

Receptores hepatocelulares de cLDL y proteína PCSK9

El cLDL circulante tiene un potente efecto aterogénico, y el organismo dispone de un sistema de destrucción de LDL en el hígado y simultáneamente de un sistema, en cierto modo, ahorrador de LDL¹³⁻¹⁵.

En el núcleo del hepatocito se producen receptores específicos del cLDL, que son liberados a la superficie celular. Estos receptores específicos capturan el LDL circulante y lo internalizan en el hepatocito mediante un proceso de endocitosis; este LDL se destruye en los lisosomas, liberando el receptor del LDL, que se recicla y vuelve a desplazarse a la superficie del hepatocito, donde puede capturar otra molécula de LDL (figura). Este proceso de reciclado puede repetirse hasta 100 veces.

En el núcleo del hepatocito se produce otra proteína, la PCSK9, que también se secreta al exterior celular, donde se une a los receptores del cLDL. Este complejo formado por el receptor de LDL y la proteína PCSK9 sufre el mismo proceso de endocitosis, pero se degrada en su conjunto en el interior de los lisosomas; es decir, no se realiza el reciclado del receptor de LDL a la superficie del hepatocito. En cierto modo, la proteína PCSK9 es un mediador de la degradación de los receptores del cLDL, con el fin de ahorrar LDL.

La mayor o menor producción de proteína PCSK9 está determinada por varios factores, especialmente mutaciones genéticas, y puede estar aumentada o disminuida. Cuando está aumentada, como en el caso de la hipercolesterolemia familiar, se reduce el número de receptores de LDL en la membrana del hepatocito, por lo que aumentan la concentración plasmática de LDL y las manifestaciones clínicas de aterosclerosis¹⁶. Cuando la expresión de la proteína PCSK9 está disminuida, como sucede en personas con mutaciones (142X y 679X) en los genes reguladores de la PCSK9, los receptores del LDL no se destruyen, sino que se reciclan después de transportar una molécula de LDL y vuelven a la superficie del hepatocito para capturar otra molécula de LDL. En esta situación, disminuyen la concentración plasmática de cLDL y las manifestaciones clínicas de aterosclerosis^{17,18}. Curiosamente, el tratamiento con estatinas aumenta la expresión de la proteína PCSK9, en una especie de mecanismo de retroalimentación secundario a la disminución de cLDL¹⁹.

Estas observaciones convierten la proteína PCSK9 en un objetivo clave en el tratamiento de las dislipemias con aumento de cLDL y en la prevención de la aterosclerosis y sus consecuencias clínicas. Aunque este es el mecanismo principal que relaciona la proteína PCSK9 con la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares, en estudios en

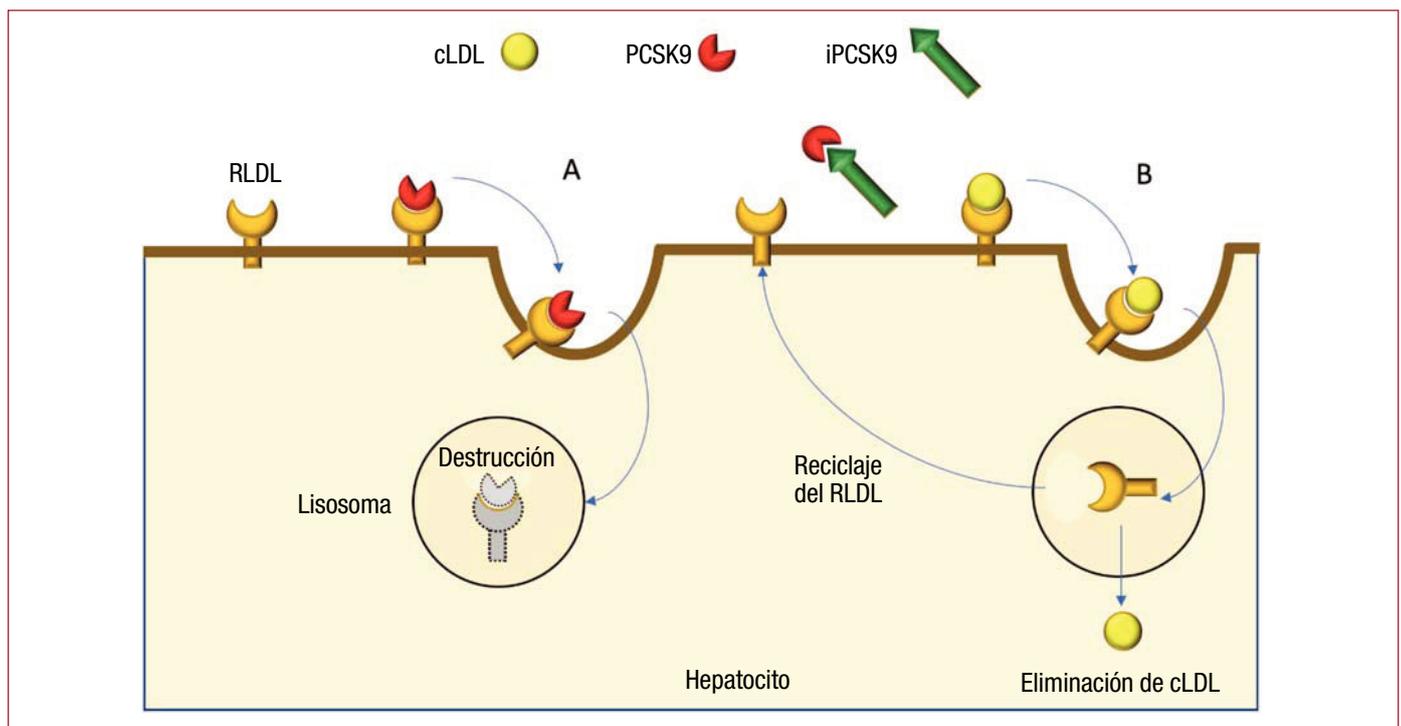


Figura. Mecanismo de acción de los iPCSK9. Figura original elaborada con datos de Mullard¹³. cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; iPCSK9: inhibidores de la PCSK9; RLDL: receptor de las lipoproteínas de baja densidad.

animales y en humanos, se ha podido comprobar que la proteína PCSK9 desempeña una función molecular relevante en otros procesos relacionados con la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares, entre ellos el metabolismo de la glucosa, la hipertensión arterial, la adipogénesis, la apoptosis endotelial y la inflamación, por lo que su papel fisiopatológico es múltiple¹⁵.

Existen 3 posibilidades de disminuir la producción de proteína PCSK9 o su funcionamiento:

- Manipulación genética a través de la inhibición del ARN encargado de la formación de la proteína PCSK9 (*Gene silencing RNA*)^{14,15,20,21}.
- Utilización de péptidos miméticos que compiten con la PCSK9 en la unión con los receptores de LDL^{22,23}.
- El empleo de anticuerpos monoclonales de la PCSK9; los denominados iPCSK9, que la bloquean y permiten que los receptores de cLDL puedan transportarlo al interior del hepatocito, donde se destruye, y se reciclan para capturar nuevas moléculas de LDL en la superficie del hepatocito¹³⁻¹⁵.

Inhibidores de la proteína PCSK9

De los 3 mecanismos posibles de interferencia con la PCSK9, el más desarrollado y ya disponible en la práctica clínica es la inhibición directa de la proteína mediante anticuerpos monoclonales. De los múltiples anticuerpos desarrollados¹⁵, 3 llegaron a la fase de investigación en estudios en fase 3 que incluían un número adecuado de pacientes y un seguimiento suficiente para valorar su impacto en la morbimortalidad cardiovascular: evolocumab, alirocumab y bococizumab. Con los 3 se ha logrado una reducción inédita del cLDL, hasta un 80% de los valores basales, tanto en estudios en animales como en voluntarios sanos y pacientes con diversas enfermedades: hipercolesterolemia familiar con o sin múltiples factores de riesgo cardiovascular, que toleraban las estatinas y que no, y en la mayoría de los estudios, en tratamiento con diferentes estatinas combinadas o no con ezetimiba⁴.

Con diferentes dosis de los 3 fármacos, se consigue reducir la concentración plasmática de PCSK9 hasta hacerla indetectable, efecto que se acompaña de una reducción paralela del cLDL que se prolonga durante semanas y permite administrar el anticuerpo vía parenteral (subcutánea) cada 2-4 semanas²³⁻²⁵.

Aunque los 3 fármacos ofrecen un mecanismo de acción prácticamente idéntico, existe una diferencia que ya se puede considerar un factor diferencial determinante, aparentemente solo detectable cuando la administración del anticuerpo se prolonga cierto tiempo. Existen varios tipos de modelos de anticuerpos monoclonales según su origen y su estructura proteica: murino, quimérico, humanizado y 100% humano. Su capacidad para inducir anticuerpos contra ellos mismos es máxima en los modelos murinos y mínima en los 100% humanos. El alirocumab y el evolocumab son anticuerpos 100% humanos, mientras que el bococizumab es en parte murino (aunque más del 90% humanizado) y tiene mayor capacidad de generar anticuerpos contra sí mismo, con lo que el fármaco va perdiendo efectividad, al menos en un porcentaje de pacientes que se convierten en no respondedores⁹. Esto se ha demostrado en los estudios SPIRE-1 y 2 y SPIRE Outcomes^{25,26}, en los que se incluyó a más de 27.000 pacientes. Este estudio, así como el programa de investigación del fármaco, se suspendieron prematuramente por la falta de eficacia clínica suficiente y los efectos secundarios.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS INHIBIDORES DE LA PCSK9

Reducción del cLDL

En un metanálisis de 20 estudios iniciales⁴ que incluyeron a 10.159 pacientes tratados con alirocumab y evolocumab o placebo/tratamiento convencional y con seguimiento a corto y medio plazo, se

observó de manera constante una reducción del cLDL del 50% con ambos fármacos analizados (tabla 1). También se observó una reducción uniforme de las cifras de colesterol total (31%) y de lipoproteína(a) (26%) y un aumento pequeño pero estadísticamente significativo del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) (6%).

Tabla 1

Reducción del cLDL con los iPCSK9. Metanálisis de estudios publicados hasta 2015⁴

Metanálisis	Reducción de cLDL, % (IC95%)	p
iPCSK9 frente a no iPCSK9	-47,5 (69,6-25,3)	< 0,001
iPCSK9 frente a placebo	-58,8 (61,0-56,5)	< 0,001
iPCSK9 frente a ezetimiba	-36,17 (39,3-33,1)	< 0,001

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; IC95%: intervalo de confianza del 95%; iPCSK9: inhibidores de la PCSK9.

En el estudio FOURIER⁸ se incluyó a 27.564 pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica y cifras de cLDL > 70 mg/dl en tratamiento con estatinas. Se aleatorizó a los pacientes a recibir evolocumab subcutáneo (150 mg cada 15 días o 420 mg cada mes) o placebo. La reducción del cLDL de los pacientes que recibieron evolocumab alcanzó el 59%, efecto que se observó desde el primer mes de evolución y se mantuvo constante durante el seguimiento (mediana, 2,2 años).

Sin embargo, los datos son discrepantes cuando se analiza el efecto del bococizumab, el anticuerpo monoclonal no 100% humano. En el estudio SPIRE^{10,26}, la reducción del cLDL con bococizumab fue disminuyendo, en estrecho paralelismo con la concentración plasmática de anticuerpos contra el bococizumab y el aumento de la concentración de PCSK9.

Reducción de la morbimortalidad

En el metanálisis de Navarese et al.⁴, se observó una reducción significativa (65%) de las muertes por cualquier causa (tabla 2), pero las cifras absolutas de mortalidad de estos pacientes, con riesgo relativamente bajo y un seguimiento muy corto, fueron muy bajas (el 0,31 y el 0,53% con o sin iPCSK9 respectivamente), lo que justifica la necesidad de amplios estudios de morbimortalidad a largo plazo. Lo mismo puede decirse del efecto en la reducción de la mortalidad cardiovascular o el infarto de miocardio.

Tabla 2

Mortalidad cardiovascular en estudios con iPCSK9 (evolocumab o alirocumab)

Grupos con iPCSK9	Grupos de control	OR (IC95%)	p
19/6.187 (0,31%)	21/3.792 (0,55%)	0,45 (0,23-0,86)	0,015

IC95%: intervalo de confianza del 95%; iPCSK9: inhibidores de la PCSK9; OR: odds ratio. Metanálisis sin inclusión de los estudios de morbimortalidad FOURIER y SPIRE⁴.

En el ya mencionado estudio FOURIER⁹ de morbimortalidad, se analizaron como objetivo principal las diferencias en mortalidad cardiovascular, infarto agudo de miocardio, ictus, angina inestable o revascularización miocárdica en los 2 grupos de tratamiento: evolocumab y placebo. Este parámetro de eficacia combinado se redujo un 15% a las 48 semanas de tratamiento y, aparentemente, el beneficio es mayor cuanto más se prolonga el seguimiento (tabla 3). Los resultados concordaron entre los subgrupos analizados, incluidos los grupos con cifras de cLDL más bajas. Entre los componentes del objetivo principal de eficacia, se observó una reducción significativa en infarto agudo de miocardio, ictus y necesidad de revascularización. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la mortalidad total, la cardiovascular y el ingreso por angina inestable.

Tabla 3
Eficacia clínica del evolocumab frente a placebo en el estudio FOURIER

	Tiempo de tratamiento			OR (IC95%)
	18 meses	24 meses	36 meses	
Evolocumab, %	3,1	5,5	7,9	0,8 (0,73-0,88)
Placebo, %	3,7	6,8	9,9	—

IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.

Eficacia clínica: mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio, ictus o angina inestable. Las diferencias entre los 2 grupos aumentan progresivamente durante el periodo de tratamiento⁸.

Por el contrario, en el estudio SPIRE Outcomes¹⁰ no se observó beneficio clínico significativo, si bien se suspendió prematuramente y el seguimiento fue de solo 9 meses. Curiosamente, el estudio SPIRE Outcomes incluyó 2 estudios, el SPIRE-1, en pacientes con cLDL < 70 mg/dl, y el SPIRE-2, en pacientes con cifras basales de cLDL > 130 mg/dl y mayor riesgo cardiovascular. Como puede observarse en la tabla 4, los resultados de estos 2 estudios ofrecen resultados diferentes: nulo efecto en el SPIRE-1 y reducción significativa de la morbimortalidad en el SPIRE-2.

Los resultados del estudio de morbimortalidad con alirocumab ODYSSEY Outcomes¹⁰ no se conocerán hasta dentro de unos meses, pero en un estudio previo de morbimortalidad, el ODYSSEY LONG TERM²⁷, se incluyó a 2.341 pacientes que recibieron alirocumab o placebo durante 78 semanas. El objetivo principal del estudio era cuantificar la reducción de cLDL a las 24 semanas en el grupo de alirocumab frente a placebo. La reducción del colesterol alcanzó el 62% y se mantuvo desde la cuarta semana (primer control analítico) hasta el final del periodo de seguimiento. En este estudio, la incidencia de complicaciones cardiovasculares (mortalidad por cardiopatía isquémica, infarto de miocardio no mortal, ictus mortal y no mortal y angina inestable con ingreso hospitalario) fue significativamente menor en el grupo de alirocumab (el 1,7 frente al 3,3%).

SEGURIDAD

Cuando se inició la investigación con anticuerpos monoclonales, había cierta preocupación por los posibles efectos secundarios, en especial por posibles reacciones alérgicas secundarias a la administración parenteral del anticuerpo monoclonal, daño muscular secundario a la disminución del cLDL y problemas de origen cognitivo, potencialmente atribuidos a una reducción del cLDL «excesiva» y prolongada a cifras nunca alcanzadas previamente en estudios a gran escala.

En el ya mencionado metanálisis de Navarese et al.⁴, las reacciones adversas fueron similares en los grupos de tratamiento activo y los grupos de control (tabla 4). En otro metanálisis más reciente²⁸, que incluye solo los estudios con más de 6 meses de evolución excepto los estudios FOURIER y SPIRE Outcomes, no disponibles en la fecha de la publicación, tampoco se encontraron diferencias en los efectos adversos entre los pacientes tratados con y sin iPCSK9 (tabla 5), pero en ese

Tabla 4
Eficacia clínica del bococizumab frente a placebo en el estudio SPIRE

Estudio	HR (IC95%)	p
SPIRE-1	9,99 (0,80-1,22)	0,94
SPIRE-2	0,79 (0,65-0,97)	0,02

HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

El estudio SPIRE es el conjunto de 2 estudios paralelos con los mismos objetivos y con pacientes de riesgo diferente. En el SPIRE-1 se incluyó a pacientes con LDL < 70 mg/dl y en el SPIRE-2, a pacientes con LDL > 130 mg/dl. La eficacia clínica (mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio, ictus o angina inestable) solo se observó en el SPIRE-2⁹.

Tabla 5
Efectos adversos graves en los estudios con evolocumab y alirocumab, excluidos los estudios de morbimortalidad específicos (FOURIER y SPIRE)⁸

Grupos con iPCSK9, n/N (%)	Grupos de control, n/N (%)	OR (IC95%)	p
741/6.760 (10,9)	403/3.896 (10,3)	1,00 (0,88-1,15)	0,015

IC95%: intervalo de confianza del 95%; iPCSK9: inhibidores de la PCSK9; OR: *odds ratio*.

metanálisis de estudios con un seguimiento más largo se observó una posible tendencia al aumento de los efectos adversos neurocognitivos en los pacientes tratados con alirocumab. En cualquier caso, la crítica a los estudios incluidos en este análisis fue la falta de seguimiento durante periodos más largos que reflejasen mejor lo que sería la administración clínica después de su aprobación, lo que resalta la importancia de estudios amplios y de mayor seguimiento.

Los efectos secundarios a largo plazo ya se han analizado en 2 estudios de morbimortalidad, y hay un tercero en curso. En el estudio FOURIER⁹, con una mediana de seguimiento de 2,2 años, no se encontraron diferencias en los efectos adversos entre los 2 grupos (evolocumab y placebo), como reacciones alérgicas, inicio de diabetes, problemas musculares, rhabdomiolisis, aumento de transaminasas, cataratas y alteraciones neurocognitivas, que fueron en todos los casos idénticos en los 2 grupos⁹.

Tabla 6
Efectos adversos neurocognitivos en los estudios con evolocumab y alirocumab, excluidos los estudios de morbimortalidad específicos (FOURIER y SPIRE)²⁷

Grupos con iPCSK9, n/N (%)	Grupos de control, n/N (%)	OR (IC95%)	p
56/6.760 (0,8)	20/3.896 (0,5)	1,29 (0,64-2,59)	0,47

IC95%: intervalo de confianza del 95%; iPCSK9: inhibidores de la PCSK9; OR: *odds ratio*.

En el estudio EBBINGHAUS²⁹, un subestudio del FOURIER, se analizó con más detalle el aspecto relacionado con la capacidad cognitiva en 1.974 pacientes incluidos en el estudio FOURIER. La media de edad era 63 años y el 25% eran mujeres. Se excluyó del estudio a los pacientes con diagnóstico de demencia previo y enfermedades mentales o neurológicas con relevancia clínica. En el estudio se emplearon tests aprobados para la valoración de la memoria funcional, la memoria de trabajo y la capacidad de atención y de reacción, así como la capacidad cognitiva general y episodios cognitivos adversos. No se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento. Tampoco se observaron diferencias cuando se analizó al grupo de pacientes con cifras de colesterol < 25 mg/dl²⁹.

En el estudio SPIRE²⁶, con un seguimiento promedio de 9 meses (se suspendió prematuramente), el número de efectos adversos fue superior en el grupo de bococizumab que en el de placebo, aunque los únicos destacables fueron las reacciones cutáneas en el lugar de las inyecciones subcutáneas del fármaco (el 10,4 frente al 1,3%) y el aumento de la glucemia basal (el 4,4 frente al 3,1%). Sin embargo, no se observaron alteraciones en las enzimas hepáticas y las transaminasas ni alteraciones cognitivas.

En el estudio ODYSSEY LONG TERM²⁶, el único efecto secundario observado en el grupo de alirocumab fue un aumento de las mialgias. Las alteraciones cognitivas fueron similares en los grupos de alirocumab y de tratamiento convencional.

INDICACIONES APROBADAS Y RECOMENDACIONES EN LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Las agencias reguladoras, incluidas la *Food and Drug Administration* (FDA) en Estados Unidos y la *European Medicines Agency* (EMA) en Europa, basándose en la demostrada reducción del cLDL, aprobaron el

Tabla 7

Resumen de las indicaciones actuales de los iPCSK9 recomendadas por diferentes organismos en Europa y España

Riesgo	cLDL	Fármacos adicionales	
EMA ⁵⁻⁷	• Hipercolesterolemia familiar • Dislipemia mixta	Hipercolesterolemia «sin alcanzarse objetivos terapéuticos»	Máxima dosis de estatinas tolerada u otros hipolipemiantes
ESC ¹¹	• Hipercolesterolemia familiar • Enfermedad CV establecida • Diabetes con daño en órgano diana y otro factor de riesgo CV	> 100 mg/dl. Objetivo < 70	Máxima dosis de estatinas tolerada y ezetimiba
AEM ^{30,31}	• Hipercolesterolemia familiar • Enfermedad CV establecida	> 100 mg/dl	Máxima dosis de estatinas tolerada
Hospitales*	• Hipercolesterolemia familiar • Enfermedad CV establecida	> 100 mg/dl	Máxima dosis de estatinas tolerada y ezetimiba

AEM: Agencia Española del Medicamento; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; EMA: *European Medicines Agency*; ESC: *European Society of Cardiology*; iPCSK9: inhibidores de la PCSK9.

*Criterio variable entre diferentes comunidades autónomas y hospitales.

uso clínico del alirocumab y el evolocumab en 2015, 2 años antes de conocerse los resultados de los estudios de morbilidad⁵⁻⁷. Después de la aprobación por las agencias reguladoras, las principales guías de práctica clínica establecieron las primeras recomendaciones de uso. En general, las recomendaciones se basan en 3 condiciones: a) alto riesgo cardiovascular; b) colesterol elevado a pesar de la dieta y el ejercicio adecuados y la máxima dosis de estatinas tolerable, y c) en algunas guías se añade además el tratamiento con ezetimiba para intentar un control del cLDL antes de establecer la indicación de los iPCSK9. Las recomendaciones aprobadas por la EMA incluyen las siguientes^{7,8}:

- El alirocumab y el evolocumab están indicados para pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigótica, familiar o no) y dislipemias mixtas, en combinación con dieta y estatinas u otros agentes hipolipemiantes cuando con estas medidas no sea posible alcanzar los objetivos de reducción de colesterol (se entiende que los objetivos son los recomendados en las guías de práctica clínica).
- El evolocumab está indicado, además, para pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica mayores de 12 años.
- En este sentido, la Sociedad Europea de Cardiología¹² (y, por consiguiente, también la Sociedad Española de Cardiología³⁰) considera muy alto riesgo cardiovascular la presencia de enfermedad cardiovascular previa o diabetes con lesiones en órgano diana y otro factor de riesgo cardiovascular. La concentración de cLDL necesaria para la recomendación de iPCSK9 es > 100 mg/dl (supuestamente para alcanzar la cifra de cLDL óptima, establecida en < 70 mg/dl), a pesar del uso de la máxima dosis de estatinas tolerada y ezetimiba.

La Agencia Española del Medicamento, en sus informes de posicionamiento terapéutico^{31,32}, establece que el evolocumab y el alirocumab se financian para pacientes con hipercolesterolemia familiar y pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica), en ambos casos con cifras de cLDL > 100 mg/dl y la máxima dosis de estatinas tolerada.

En España, algunas comunidades autónomas han añadido limitaciones a las indicadas por la Agencia Española del Medicamento. Las más frecuentes son comprobar los criterios en informes clínicos detallados (especialmente en la demostración de intolerancia a estatinas) y añadir la administración de ezetimiba antes de aprobar individualmente la prescripción gratuita del iPCSK9.

Dado el precio de estos fármacos, es muy poco probable que se extiendan prescripciones que no se financien a través del sistema público de salud.

Las guías deberán actualizarse basándose en las recientes publicaciones de los primeros estudios de mortalidad publicados en marzo de 2017.

CONCLUSIONES

- Los iPCSK9 permiten reducir el cLDL hasta valores no alcanzados con los fármacos hipolipemiantes habituales, estatinas y ezetimiba.
- La reducción del cLDL a una media de 30 mg/dl se asocia a un beneficio clínico, fundamentalmente la reducción de infarto de miocardio, lo que apoya la hipótesis de que «el cLDL, cuanto más bajo, mejor». Este efecto parece ser más manifiesto cuanto más se prolonga el tratamiento.
- El beneficio clínico demostrado hasta ahora en los estudios de morbimortalidad es pequeño, probablemente por la inclusión de pacientes sin alto riesgo de eventos cardiovasculares.
- En términos generales, el riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares de los pacientes con cardiopatía isquémica estable sin insuficiencia cardíaca es muy bajo cuando se usan todas las estrategias de tratamiento disponibles. Es necesario redefinir el riesgo cardiovascular de los posibles candidatos a nuevos tratamientos y estrategias terapéuticas.
- Aparentemente, los iPCSK9 son seguros, sin efectos secundarios importantes, al menos durante el tiempo de tratamiento, que es inferior al que se utilizará en la práctica clínica.
- Es necesario ampliar los periodos de seguimiento (farmacovigilancia) para comprobar la seguridad a largo plazo.
- Es necesario establecer mejor la dosis recomendada (las dosis recomendadas de alirocumab son 75 o 150 mg durante 15 días; las de evolocumab, 140 mg durante 2 semanas o 420 mg/4 semanas, hasta un máximo de 420 mg/2 semanas).
- Considerando su beneficio potencial, el inmenso número de candidatos potenciales al tratamiento y el elevado coste, es muy importante continuar la investigación para determinar cuáles son los grupos de pacientes con mejor relación coste-efectividad. Entre los grupos de población que se debería estudiar específicamente, se incluyen: pacientes con infarto de miocardio reciente, enfermedad arterial periférica, ictus aterotrombótico, episodios sucesivos de síndromes coronarios agudos, prevención primaria para pacientes con cifras de cLDL muy altas (con o sin hipercolesterolemia familiar) e imposibles de reducir con las estrategias habituales, pacientes con alto riesgo en general e intolerancia absoluta a las estatinas.
- Quizá la indicación principal según el conocimiento actual no sea la población incluida hasta ahora en los ensayos clínicos de morbimortalidad, que puede alcanzar cifras de cLDL extraordinariamente bajas. La población teóricamente con más beneficio sería aquella con muy alto riesgo: prevención secundaria para pacientes con enfermedad cardiovascular múltiple y cifras de cLDL muy superiores a las recomendadas en las guías de práctica clínica, especialmente en caso de intolerancia a las estatinas.

FINANCIACIÓN

Esta publicación ha sido financiada por Amgen. Las conclusiones, interpretaciones y opiniones expresadas en ella corresponden exclusivamente a sus autores. Amgen declina cualquier responsabilidad sobre el contenido de la misma.

CONFLICTO DE INTERESES

J. López-Sendón: consultoría clínica de AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Boehringer-Ingelheim, Sanofi y Amgen; honorarios por conferencias y cursos de AstraZeneca, Daiichi Sankyo y Boehringer-Ingelheim; becas de investigación de Sanofi, Pfizer, AstraZeneca, MERK, Glaxo y Boehringer-Ingelheim.

BIBLIOGRAFÍA

- Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003;34:154-156.
- Piper DE, Jackson S, Liu Q, et al. The crystal structure of PCSK9: a regulator of plasma LDL-cholesterol. *Structure.* 2007;15:545-552.
- Ascending multiple dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of AMG 145 in subjects with hyperlipidemia on stable doses of a statin. *ClinicalTrials.gov website.* 2010. [Updated March 16, 2012]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01133522?term=NCT01133522&rank=1>. Consultado 25 May 2017.
- Navarese E, Kolodziejczak M, Schulze V, et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;163:40-51.
- US Food & Drug Administration. FDA approves Praluent to treat certain patients with high cholesterol. 2015, July 16. Disponible en: <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm455883.htm>. Consultado 25 May 2017.
- US Food & Drug Administration. FDA approves Repatha to treat certain patients with high cholesterol 2015; August 27. Disponible en: <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm460082.htm>. Consultado 25 May 2017.
- European Medicines Agency. European public assessment report. Praluent recommended for approval to lower cholesterol. EMA/CHMP/490200/2015. 24 July 2015. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/07/news_detail_002377.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. Consultado 25 May 2017.
- The European Medicines Agency. Repatha to offer therapy for patients unable to control high cholesterol with currently available treatment. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/05/news_detail_002336.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. Consultado 26 May 2017.
- Sabatine M, Giugliano R, Keech A, et al., for the FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017; 376:1713-1722.
- Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, et al. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2017; 376:1527-1539.
- ODYSSEY Outcomes: Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01663402>. Consultado 5 May 2017.
- Catapano A, Graham I, De Backer G, et al., for the Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). 2016 ESC/EAS. Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37:2999-3058.
- Mullard A. Cholesterol-lowering blockbuster candidates speed into Phase III trials. *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11:817-819.
- Muller A. Type 9 for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis. *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11:817-819.
- Urban D, Pöss J, Böhm M, Laufs U. Targeting the proprotein convertase subtilisin/kexin. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1401-1408.
- Cunningham D, Danley D, Geoghegan K, et al. Structural and biophysical studies of PCSK9 and its mutants linked to familial hypercholesterolemia. *Nat Struct Mol Biol.* 2007;14:413-419.
- Zhao Z, Tuakli Y, Lagage T, et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet.* 2006;78:514-523.
- Berg Jørgensen A, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med.* 2014;371:32-41.
- Careskey HE, Davis RA, Alborn WE, Troutt JS, Cao G, Konrad RJ. Atorvastatin increases human serum levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *J Lipid Res.* 2008;49:394-398.
- Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, et al. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med.* 2017;376:41-51.
- Ray KK, Landmesser U, Leiter L, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2017;376:1430-1440.
- Shan L, Pang L, Zhang R, Murgolo NJ, Lan H, Hedrick JA. PCSK9 binds to multiple receptors and can be functionally inhibited by an EGF-A peptide. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;375:69-73.
- Lipovsek D. Adnectins: engineered target-binding protein therapeutics. *Protein Eng Des Sel.* 2011;24:3-9.
- Stein AE. Dynamic relationship between alirocumab level, PCSK9 and LDL. In: Anti-PCSK9 monoclonal antibody treatment of lipoprotein disorders monograph. *Drugs Future.* 2013;38:451-459.
- Stein AE, Mellis S, Yancopoulos GD, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2012;366:1108-1118.
- Ridker P, Tardif JC, Amarenco P, et al; for the SPIRE Investigators. Lipid-reduction variability and antidrug-antibody formation with bococizumab. *N Engl J Med.* 2017;376:1517-1526.
- Robinson J, Farnier M, Krempf M, et al.; for the ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372:1489-1499.
- Khan AR, Bavishi C, Riaz H, et al. Increased risk of adverse neurocognitive outcomes with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibitors. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10:e003153. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003153>.
- Giuliano R. EBBINGHAUS trial: A phase 3, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to assess the effect of evolocumab on cognitive function in patients with clinically evident cardiovascular disease and receiving statin background lipid-lowering therapy-A cognitive study of patients enrolled in the FOURIER trial. Disponible en: <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2017/03/13/17/44/sat-8am-ebbinghaus-cognitive-study-of-patients-enrolled-in-fourier-acc-2017>. Consultado 25 May 2017.
- Grupo de Trabajo de la SEC para la guía ESC 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias, revisores expertos para la guía ESC 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias y Comité de Guías de la SEC. Comentarios a la guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:72-77.
- Agencia Española del Medicamento. Informe de posicionamiento terapéutico. IPT. Evolocumab en hipercolesterolemia. 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-evolocumab-repatha.pdf>. Consultado 26 May 2017.
- Agencia Española del Medicamento. Informe de posicionamiento terapéutico. Alirocumab en hipercolesterolemia. 2016. Disponible en: www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alirocumab-praluent-hipercolesterolemia.pdf. Consultado 26 May 2017.