

## Revisión del tratamiento con hipolipemiantes

## Anticuerpos monoclonales inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9: nuevas evidencias

José Tuñón<sup>a,b,c,d,\*</sup>, Ana María Pello-Lázaro<sup>a,d</sup>, Marta López-Castillo<sup>a,d</sup> y Álvaro Aceña<sup>a,d</sup><sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España<sup>b</sup>Laboratorio de Patología Vascular, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España<sup>c</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España<sup>d</sup>Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

## Palabras clave:

PCSK9

LDL

Lípidos

Aterosclerosis

Enfermedad coronaria

## RESUMEN

Los anticuerpos monoclonales proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 mejoran el reciclaje de los receptores de lipoproteínas de baja densidad, y reducen la concentración plasmática de estas lipoproteínas alrededor de un 50-60%. Además, reducen la concentración de lipoproteína (a) y aumentan la de lipoproteínas de alta densidad, entre otros beneficios en el metabolismo lipídico. En clínica, estos medicamentos disminuyen la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con aterosclerosis crónica y después de un síndrome coronario agudo reciente. Además, en esta población, el uso de alirocumab se ha asociado con una menor mortalidad total. Los pacientes que obtienen mayor beneficio clínico son aquellos con aterosclerosis extensa, diabetes o concentraciones de lipoproteínas de baja densidad  $\geq 100$  mg/dl. En general estos medicamentos son seguros y parecen ser una excelente herramienta adicional para tratar la dislipemia. Ahora, es nuestra tarea implementar su uso para pacientes con trastornos cardiovasculares para mejorar su pronóstico.

## Monoclonal antibody inhibitors of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9: an update

## ABSTRACT

Monoclonal antibodies that target proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) increase recycling of low-density lipoprotein receptors, and reduce plasma levels of these lipoproteins by 50–60%. Moreover, these agents also decrease lipoprotein(a) levels and increase high-density lipoprotein levels, as well as having other beneficial effects on lipid metabolism. Clinically, these drugs decrease the incidence of cardiovascular events in patients with chronic atherosclerosis and in those who have recently experienced acute coronary syndrome. Furthermore, in these patients, the use of alirocumab has been associated with lower overall mortality. Patients with extensive atherosclerosis, diabetic patients and those with a low-density lipoprotein level  $\geq 100$  mg/dL achieve the greatest clinical benefits. In general, these drugs are safe and appear to offer an excellent additional tool for treating dyslipidemia. Today, the challenge is to promote the use of these agents in patients with cardiovascular disorders in order to improve their prognosis.

## Keywords:

PCSK9

LDL

Lipids

Atherosclerosis

Heart disease

Las estatinas han sido, desde su aparición, el tratamiento estándar para la hipercolesterolemia. Sin embargo, la demostración en 2004 por el estudio PROVE-IT de que la concentración de lipoproteínas de baja densidad (LDL) debía reducirse más de lo que se creía al principio<sup>1</sup> hizo que estos fármacos no fueran suficientes para disminuir las LDL por debajo de 70 mg/dl, que es el límite que se marcó entonces para la prevención secundaria. Así, en este estudio, el 37% de los pacientes no conseguían cifras de LDL < 70 mg/dl pese a recibir tratamiento intensivo con atorvastatina 80 mg/día<sup>2</sup>. La aparición de la ezetimiba tampoco

consiguió solucionar el problema, ya que es un fármaco que reduce las LDL solo un 20%<sup>3</sup>. A todo esto hay que añadir que hay pacientes que no toleran las estatinas<sup>4</sup>. Por lo tanto, estaba claro que eran necesarios nuevos tratamientos que disminuyeran las LDL para conseguir los objetivos de tratamiento deseables.

## EL DESCUBRIMIENTO DE LA PROPROTEÍNA CONVERTASA SUBTILISINA/KEXINA TIPO 9

El desarrollo de los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) comenzó en 2003. En ese momento, Abifadel et al. estudiaron una serie de familias que tenían hipercolesterolemia autosómica dominante en las que no había indicios de mutaciones en los receptores de LDL o apoB que pudieran explicar esos valores de colesterol aumentados<sup>5</sup>. En ellas encontraron una mutación del gen que

\*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Fundación Jiménez Díaz, Avda. Reyes Católicos 2, 28040 Madrid, España.  
Correo electrónico: jtunon@fjd.es (J. Tuñón).

### Abreviaturas

IAM: infarto agudo de miocardio  
 iPCSK9: inhibidores de la PCSK9  
 LDL: lipoproteínas de baja densidad  
 PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9  
 SCA: síndrome coronario agudo

codifica la proteína PCSK9, por lo que era posible que esta alteración estuviera relacionada con la hipercolesterolemia que presentaban. Tras varios trabajos de investigación básica, aprendimos que la PCSK9 es una proteína producida por el hígado que se une a los receptores de LDL de las células hepáticas que extraen LDL de la sangre. Esta unión favorece la destrucción de estos receptores y evita así que se reciclen y continúen su labor de aclaramiento de LDL<sup>6,7</sup>.

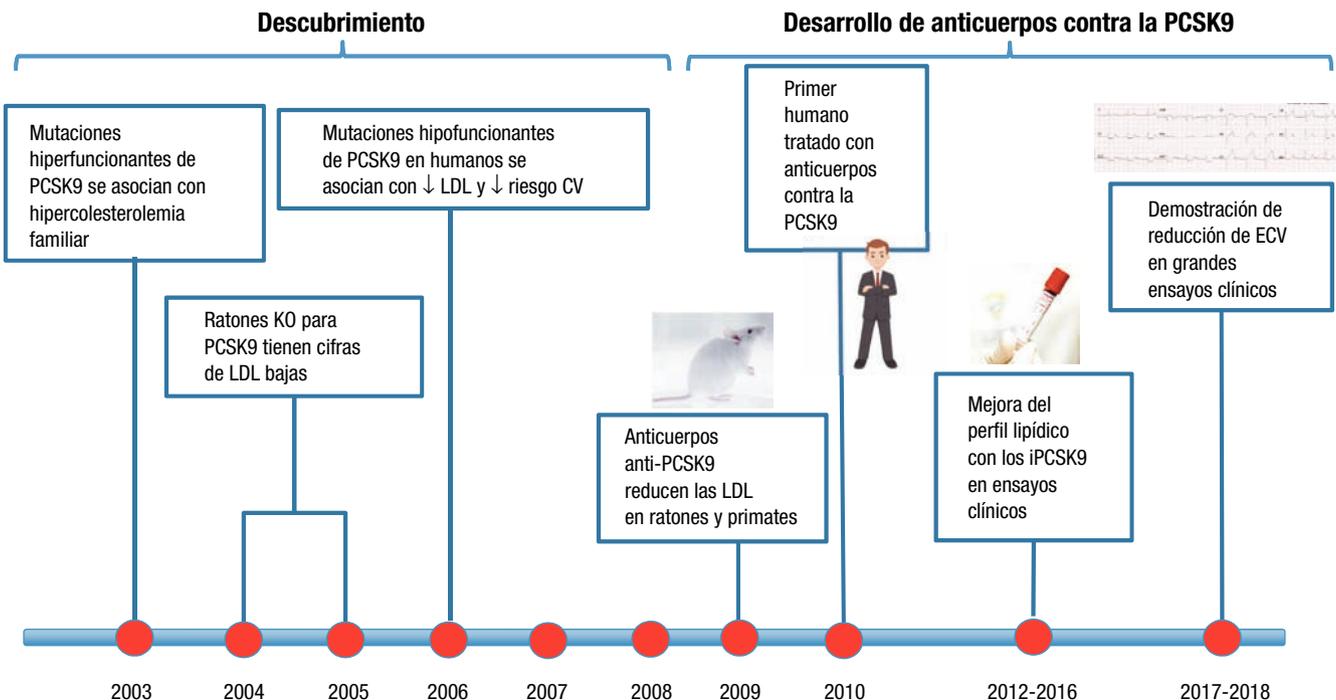
Así, pronto se observó que las personas que tenían mutaciones de PCSK9 con pérdida de función de este gen presentaban cifras de LDL menores que la población general<sup>8</sup>. Se confirmó además que estas personas tenían menos riesgo de sufrir enfermedad coronaria<sup>9</sup>. La industria farmacéutica comenzó a trabajar en el desarrollo de anticuerpos monoclonales que bloquearan esta proteína consiguiendo mantener el buen funcionamiento de los receptores de LDL. Todo este trabajo se desarrolló con tal celeridad que pasaron tan solo unos 15 años entre el descubrimiento de la PCSK9 y la confirmación en ensayos clínicos de sus efectos en los eventos cardiovasculares (Figura 1). En un primer momento se desarrollaron 3 anticuerpos, denominados bococizumab, alirocumab y evolocumab.

### EFFECTO DE LOS iPCSK9 EN EL COLESTEROL: PRIMEROS ENSAYOS CLÍNICOS

Los primeros ensayos clínicos demostraron que estos fármacos disminuyen la concentración de LDL en un 50-60%, así como el coles-

terol total, el colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad (no-cHDL), triglicéridos y lipoproteína (a), y aumentan las de HDL y su componente principal, la apolipoproteína A1<sup>10</sup>. La efectividad de los inhibidores de la PCSK9 (iPCSK9) en el perfil lipídico se demostró en diversos tipos de poblaciones, entre ellos los pacientes con hipercolesterolemia familiar o con alto riesgo cardiovascular. Especial interés tiene la gran seguridad que exhiben estos fármacos. Así, en el ensayo Odyssey Alternative se incluyó a pacientes que no toleraban las estatinas y se los aleatorizó a atorvastatina 20 mg, ezetimiba 10 mg o alirocumab a dosis de 75 o 150 mg cada 15 días por vía subcutánea<sup>11</sup>. La ezetimiba mostró únicamente una tendencia no significativa hacia la reducción de eventos adversos musculoesqueléticos comparados con los que recibieron la estatina, mientras que los pacientes tratados con alirocumab sí mostraron una reducción significativa de los eventos adversos de este tipo. Por lo tanto, la idea que muchos médicos podíamos tener de que los fármacos con menos efecto hipolipemiente son más seguros por ser menos agresivos desaparecía: un fármaco que disminuía las LDL intensamente mostraba además datos de seguridad que no alcanzaba la ezetimiba, un fármaco que disminuye las LDL en torno a un 20%.

En 2015 se publicó en el *New England Journal of Medicine* el ensayo clínico Odyssey Long-Term (Safety and Tolerability of Alirocumab [SAR236553/REGN727] Versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia), que comienza a mostrar el potencial de estos fármacos<sup>10</sup>. En él se incluyó a 2.341 pacientes con hipercolesterolemia familiar o alto riesgo cardiovascular que permanecían con cifras de LDL  $\geq 70$  mg/dl pese a recibir el máximo tratamiento hipolipemiente tolerado. A las 24 semanas se observó una reducción de las LDL del 61%, junto con los demás efectos beneficiosos en los lípidos, ya descritos. Sin embargo, el número de pacientes incluidos y un seguimiento más largo de lo habitual en estos ensayos iniciales ya fueron suficientes para que se observara una disminución de la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) no mortal en los pacientes tratados con alirocumab. Pese a que el número de eventos era bajo, estos datos ya apuntaban el potencial del fármaco. Es más, en el mismo número de la citada



**Figura 1.** Fases del desarrollo de los inhibidores de la PCSK9. Desde el descubrimiento del gen PCSK9 hasta la confirmación del beneficio clínico, han pasado solo 15 años. ECV: eventos cardiovasculares; KO: knock-out; LDL: lipoproteínas de baja densidad; iPCSK9: inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.

revista se publicó el estudio OSLER, en el que se obtenían resultados similares con el evolocumab<sup>12</sup>.

### NO TODOS LOS iPCSK9 SON IGUALES: SE DETIENE EL DESARROLLO DEL BOCOCIZUMAB

En todo caso, la gran cuestión era si los iPCSK9 eran capaces de reducir la incidencia de eventos cardiovasculares. Para ello se diseñaron 3 ensayos clínicos con los 3 anticuerpos monoclonales existentes: los estudios SPIRE, FOURIER y ODYSSEY OUTCOMES.

Los primeros ensayos clínicos en publicarse fueron los SPIRE-1 y SPIRE-2 en 2017, en pacientes con alto riesgo cardiovascular<sup>13,14</sup>. La razón es que estos estudios tuvieron que detenerse prematuramente porque el organismo humano desarrollaba altas concentraciones de anticuerpos contra el bococizumab, lo que disminuía su efectividad. Pese a esto, en el subestudio que incluía a pacientes con cifras de LDL  $\geq$  100 mg/dl, el tratamiento con bococizumab se asoció con una reducción significativa de la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en un seguimiento con una mediana de tan solo 12 meses. El subgrupo con pacientes de menor riesgo, incluidos por tener cifras de LDL  $\geq$  70 mg/dl, no mostró diferencias significativas durante un seguimiento de 7 meses. A partir de entonces se suspendió el desarrollo del bococizumab, y se mantuvieron los ensayos clínicos con evolocumab y alirocumab. A diferencia del bococizumab, que es un anticuerpo monoclonal humanizado, los otros 2 son totalmente humanos, por lo que no era probable que el organismo desarrollara anticuerpos contra ellos.

### BENEFICIO CLÍNICO DE LOS iPCSK9: ENSAYOS FOURIER Y ODYSSEY

El ensayo FOURIER se publicó en 2017<sup>15</sup>. En él se incluyó a 27.564 pacientes con aterosclerosis crónica que no tenían un buen control lipídico, definido como valores de LDL  $\geq$  70 mg/dl, de no-cHDL  $\geq$  100 mg/dl o de apoB  $\geq$  80 mg/dl recibiendo estatinas. Se los aleatorizó a evolocumab (140 mg/2 semanas o 420 mg/mes por vía subcutánea) o placebo. La aterosclerosis crónica se definió como antecedentes de IAM, ictus no hemorrágico o arteriopatía periférica, además de algún otro factor de riesgo, como diabetes, edad  $\geq$  65 años o haber tenido un IAM o ictus no hemorrágico en los 6 meses previos. A las 48 semanas de seguimiento, la reducción de las LDL fue del 59% partiendo de un valor basal de 92 mg/dl y llegando a 30 mg/dl en el grupo tratado con evolocumab. Tras un seguimiento de 2,2 años, solo el 9,8% de los pacientes tratados con este fármaco habían sufrido el objetivo principal compuesto de muerte cardiovascular, IAM, ictus, ingreso por angina inestable o revascularización coronaria, frente al 11,3% del grupo de placebo ( $p < 0,001$ ), lo que significaba una reducción del riesgo relativo del 15%, de modo que se necesitaba tratar (NNT) a 67 pacientes para evitar un evento. El evolocumab también disminuyó el objetivo secundario compuesto por muerte cardiovascular, IAM o ictus (el 5,9 frente al 7,4%;  $p < 0,001$ ), con una reducción del riesgo relativo del 20%.

El año siguiente se publicaron los resultados del ensayo ODYSSEY en pacientes que habían tenido un síndrome coronario agudo (SCA) en el año previo<sup>16</sup>. Debían estar en el tratamiento hipolipemiente máximo tolerado y pese a eso no haber alcanzado un objetivo lipídico adecuado, definido de modo similar al estudio FOURIER. Incluyeron a 18.924 pacientes a los que se aleatorizó a alirocumab 75 mg/15 días o placebo. A diferencia del FOURIER, en el ODYSSEY la dosis del fármaco no se mantenía fija durante todo el ensayo, sino que se buscaba un objetivo de LDL de 25-50 mg/dl. Para conseguirlo, se ajustaba la dosis, de modo que se incrementaba a 150 mg/15 días si el LDL permanecía en cifras  $> 50$  mg/dl y se pasaba a placebo si eran  $< 15$  mg/dl en 2 determinaciones consecutivas. A consecuencia de esto, las cifras de LDL en el grupo del alirocumab al final del estudio eran de 66 mg/dl si se analizaba según intención de tratar y 53 mg/dl si se analizaban según el tratamiento recibido en realidad, cifras alejadas de los

30 mg/dl observados en el FOURIER con el evolocumab a dosis fijas. Sin embargo, pese a esta diferencia, en los pacientes tratados con alirocumab también se apreció una disminución del 15% del riesgo relativo de sufrir el objetivo principal, que era el compuesto por muerte coronaria, IAM no mortal, ictus isquémico o angina inestable que requiera revascularización (el 9,5 frente al 11,1%;  $p < 0,001$ ), lo que resulta en NNT = 63. A la vista de estos resultados, la guía clínica<sup>17</sup> de la Sociedad Europea de Cardiología aconseja añadir un iPCSK9 si no se consiguen los objetivos de LDL en prevención secundaria. En prevención primaria, la norma es la misma si se trata de pacientes con hipercolesterolemia familiar en alto riesgo por tener además otro factor de riesgo coronario. Otro detalle importante es que, a raíz de estos estudios, se ha decidido reducir el objetivo de LDL a 55 mg/dl para los pacientes con muy alto riesgo, como se ve en el artículo correspondiente de este suplemento.

En cuanto a las dosis que emplear, lo más apropiado serían las utilizadas en los ensayos clínicos. Con evolocumab se podría usar la de 140 mg/2 semanas o 420 mg/mes por vía subcutánea indistintamente. En el caso de alirocumab, lo habitual es empezar por 75 mg/2 semanas pudiendo subir a 150 mg si se necesita un mayor efecto hipolipemiente.

### ALIROCUMAB Y REDUCCIÓN DE LA MORTALIDAD TOTAL

En alguno de los primeros estudios publicados con estatinas, se podía encontrar no solo una reducción de eventos cardiovasculares, sino que esta se transformaba en una disminución de la mortalidad total. Sin embargo, el último estudio en el que se encontró este beneficio fue el HPS, en 2002<sup>18</sup>. Desde entonces no había habido más ensayos clínicos de medicación hipolipemiente en los que se evidenciaron disminuciones significativas de la mortalidad total<sup>13,19</sup> (tabla 1). Esto está relacionado en primer lugar con los años de seguimiento, pues cuanto más largos son, más eventos se producen. En este sentido, es de interés que, en general, los seguimientos eran más largos en los estudios antiguos que en los modernos. Otros 2 factores pueden influir también. Primero, las cifras basales de colesterol en los estudios clásicos eran muy altas, y el colesterol total de 212-309 mg/dl era un criterio de inclusión en el ensayo 4S<sup>20</sup>, y 132 mg/dl era el valor promedio de LDL basal en el Heart Protection Study<sup>18</sup>. Con el paso del tiempo quedó claro que esas cifras de colesterol no se deberían permitir y prácticamente no fue posible hacer estudios de prevención secundaria contra placebo. Por otra parte, los demás tratamientos han evolucionado mucho desde entonces, con el uso de antialdosterónicos y bloqueadores beta, o las mejoras en la medicación antitrombótica, entre otros. Todos estos avances han reducido considerablemente la mortalidad en el grupo de placebo de los ensayos clínicos, lo que hace más difícil que en el grupo de tratamiento activo se logre demostrar disminuciones en la mortalidad total. Así, en el Heart Protection Study, tras 5 años de seguimiento, la mortalidad total en el grupo placebo fue del 14,7%.

Por todo esto, es muy relevante el hecho de que, en el ensayo ODYSSEY, el tratamiento con alirocumab se asociara con una menor mortalidad total<sup>16,21</sup>. A pesar de que el grupo de placebo tenía una mortalidad de solo el 4,1%, entre los pacientes tratados con alirocumab era del 3,5%, con reducciones del riesgo absoluto del 0,6% y del riesgo relativo del 15% que son significativas. En este sentido, el alirocumab se asociaba con una disminución de los eventos cardiovasculares no mortales y existía una asociación entre estos y la mortalidad total<sup>22</sup>. Desde el punto de vista biológico es muy fácil de entender: una persona que tenga más eventos cardiovasculares no mortales tiene más probabilidad de sufrir complicaciones de otros órganos que acaben con su vida, aunque la muerte finalmente no sea registrada como de origen cardiovascular.

Otro aspecto importante es que los ensayos clínicos tienen una duración relativamente corta, pero nosotros no tratamos a los pacientes por un tiempo limitado, sino a más largo plazo. Por eso, en el

**Tabla 1**  
Mortalidad total en ensayos con hipolipemiantes.

Estudio	Año	Población	Comparación	n	Seguimiento (años)	Mortalidad (%)		p
						Activo	Comparador	
HPS <sup>17</sup>	2002	Aterosclerosis	SMV 40 frente a PBO	20.536	5,0	12,9	14,7	0,0003
PROVE-IT <sup>1</sup>	2004	SCA	ATV 80 frente a PRV 40	4.162	2,0	2,2	3,2	0,07
SHARP <sup>18</sup>	2011	IR sin IAM o revascularización	SMV 20 + EZT 10 frente a PBO	9.270	4,9	24,6	24,1	0,63
IMPROVE-IT <sup>3</sup>	2015	SCA	SMV 40 + EZT 10 frente a SMV 40	18.144	6,0	15,4	15,3	0,78
FOURIER <sup>15</sup>	2017	Aterosclerosis	Evolocumab frente a PBO	27564	2,2	3,2	3,1	0,62
ODYSSEY <sup>16</sup>	2018	SCA	Alirocumab frente a PBO	18.924	2,8	3,5	4,1	0,03*

ATV: atorvastatina; EZT: ezetimiba; IAM: infarto agudo de miocardio; IR: insuficiencia renal; PBO: placebo; PRV: pravastatina; SCA: síndrome coronario agudo; SMV: simvastatina.  
\*p nominal por obtenerse fuera del análisis jerárquico de eventos.  
En los estudios con seguimiento largo, la mortalidad es mayor que en el resto. Tras el HPS, en 2002 no hubo ninguna disminución significativa de la mortalidad hasta el estudio ODYSSEY.

ensayo ODYSSEY se examinó el efecto del alirocumab en la mortalidad total de los pacientes incluidos 3 o más años antes del final previsto para el estudio, y que por lo tanto podían alcanzar un seguimiento  $\geq 3$  años<sup>21</sup>. En ellos, la reducción de riesgo relativo de mortalidad total pasó a ser de un 22 frente al 15% obtenido en la población total, que tuvo una mediana de seguimiento de 2,8 años.

Frente a estos datos, en el ensayo FOURIER en pacientes con aterosclerosis crónica, no hubo efecto del evolocumab en la mortalidad total. Además, no puede postularse que esto se deba al escaso número de eventos, porque la tendencia no favorecía al fármaco, sino al placebo<sup>15</sup>. Evidentemente, las diferencias en el tipo de población incluida y el diseño de ambos estudios impiden que se pueda hacer una comparación directa entre ambos.

## SEGURIDAD DE LOS iPCSK9

Además del éxito en la reducción de nuevos eventos cardiovasculares de este grupo de fármacos, hay que enfatizar su gran seguridad. Primero, pese a las bajas concentraciones de LDL alcanzadas, no se apreciaba un exceso de eventos secundarios. Es más, se observaba que a menor cifra de LDL conseguida, mayor beneficio clínico<sup>23</sup>. Por otra parte, no había más efectos adversos en los pacientes con menores cifras de LDL. Comentario aparte merece la sospecha que existió en su momento de que los valores de LDL muy bajos podían asociarse con trastornos cognitivos. Esta teoría surgió inicialmente a raíz de lo visto en algunos estudios tanto observacionales como aleatorizados de pequeño tamaño muestral con estatinas<sup>24,25</sup>, aunque posteriores metanálisis no la han confirmado y la *Food and Drug Administration* así lo reconoció<sup>26</sup>. Posteriormente, algunos ensayos de pequeño tamaño muestral y un metanálisis con iPCSK9 resucitaron esta teoría<sup>10,12,27</sup>. Sin embargo, los 2 grandes ensayos clínicos ODYSSEY y FOURIER no han encontrado mayor incidencia de trastornos cognitivos en los pacientes tratados con iPCSK9<sup>15,16</sup>. Es más, el estudio EBBINGHAUS analizó específicamente a 1.204 de los pacientes del estudio FOURIER con tests cognitivos basales y a los 19 meses, y no encontró ninguna diferencia de capacidad cognitiva entre ambos grupos de tratamiento<sup>28</sup>.

En todo caso, se trata de fármacos de desarrollo relativamente reciente, por lo que faltan datos de seguimiento a largo plazo para confirmar por completo su seguridad.

## EFFECTO DE LOS iPCSK9 EN LOS PACIENTES CON LDL $\geq 100$ mg/dl

Teniendo en cuenta el hecho de que los iPCSK9 no son fármacos especialmente baratos, era importante encontrar subgrupos de pacientes con riesgo cardiovascular especialmente alto para quienes los iPCSK9 pudieran ser más beneficiosos y, por lo tanto, más coste-

efectivos. Dado que las cifras de LDL han mostrado una estrecha correlación con la incidencia de eventos cardiovasculares, en el ensayo ODYSSEY se preespecificó analizar el beneficio clínico del alirocumab en 3 subgrupos, según fueran sus cifras basales de LDL<sup>16</sup>. En este análisis se observó que los pacientes con LDL basales  $\geq 100$  mg/dl presentaban una reducción de eventos cardiovasculares más marcada, de modo que la disminución del riesgo absoluto era del 3,4 frente al 1,6% de la población general, y el NNT bajaba en este subgrupo hasta 29. Datos similares se observaban en la incidencia de mortalidad, de modo que en este subgrupo los pacientes que recibían el alirocumab presentaban un 1,7% menos mortalidad en valores absolutos que los tratados con placebo, mientras que en el conjunto del estudio esta diferencia era únicamente del 0,6%. A pesar de que en el estudio FOURIER no hubo hallazgos similares<sup>12</sup>, estos datos encajan con la teoría de que las LDL son un gran determinante del riesgo cardiovascular e indican que un valor de LDL  $\geq 100$  mg/dl es un criterio que nos debe hacer valorar el uso de iPCSK9, al menos en prevención secundaria.

## DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus es un factor de riesgo cardiovascular de primera magnitud para la aterosclerosis, y afecta también a otros órganos, como puede ser el riñón. Por eso es muy interesante ver cuál fue el efecto de los iPCSK9 en estos subgrupos de pacientes. En el estudio FOURIER la incidencia del objetivo primario se redujo en términos absolutos el 2,7% en los pacientes diabéticos y el 1,6% en los no diabéticos<sup>29</sup>. De modo similar, en el estudio ODYSSEY los pacientes con diabetes tuvieron una mayor reducción absoluta del riesgo de eventos cardiovasculares que los no diabéticos (el 2,6 frente al 1,3%)<sup>30</sup>. En realidad, en este estudio se demuestra claramente que la reducción del riesgo relativo con el alirocumab es muy similar en ambos grupos, en torno al 15%. Sin embargo, dado que los pacientes diabéticos tenían más eventos que los no diabéticos (el 16,4 frente al 8,5% para los normoglucémicos y el 9,2% para los prediabéticos), esa similar reducción del riesgo relativo resultaba en una mayor disminución del riesgo absoluto de eventos cardiovasculares.

Por otra parte, durante el seguimiento de ambos estudios no se observó un aumento de la incidencia de diabetes ni un incremento de la glucemia o de la glucohemoglobina en pacientes que tomaban iPCSK9<sup>15,16,29,30</sup>.

## EXTENSIÓN DE LA ATEROESCLEROSIS

Uno de los grupos con alto riesgo que en teoría podría obtener más beneficio del tratamiento hipolipemiante intensivo es el de los pacientes con aterosclerosis extensa. Uno de los subestudios del

ensayo ODYSSEY es particularmente impactante en este sentido<sup>31</sup>. Se comparó a los pacientes que tenían afectados los 3 territorios arteriales, es decir, coronarias, carótidas y extremidades inferiores, con los que tenían 2 y los que tenían solo lesiones en las arterias coronarias. Mientras que de los pacientes que solo tenían afección coronaria sufría eventos cardiovasculares un 10,0% en el grupo placebo, de los que tenían afectados 2-3 territorios lo hacían un 22,2 y un 39,7% respectivamente. El tratamiento con alirocumab obtuvo una reducción del riesgo absoluto del 1,4 y el 1,9% en los primeros 2 grupos respectivamente y subía hasta un 13,0% en el grupo que tenía afectados los 3 territorios, con un NNT de 8. Es decir, cuantos más territorios arteriales estén afectados, mayor es el riesgo de eventos cardiovasculares y más importante es también el beneficio de los fármacos hipolipemiantes. Este beneficio no se debe en exclusiva a una disminución de eventos cardiacos, sino que en este mismo ensayo se observó que los pacientes tratados con alirocumab tenían menor incidencia de ictus isquémicos que los tratados con placebo<sup>32</sup>. Además, no se apreciaron diferencias entre los 2 grupos de tratamiento en la incidencia de ictus hemorrágico. Asimismo el alirocumab disminuyó el riesgo de eventos de arteriopatía periférica, un efecto que parecía ligado a la concentración de lipoproteína (a)<sup>33</sup>.

La influencia de la enfermedad multivaso se trata indirectamente en otro subanálisis de este ensayo clínico. En él se observó que el 27,7% de los pacientes que habían sufrido una revascularización coronaria quirúrgica previa al SCA que motivó su entrada en el estudio presentaban eventos cardiovasculares, mientras que los que la habían sufrido a consecuencia del SCA lo hacían en un 7,1% y los que nunca se habían revascularizado quirúrgicamente, en un 9,5%<sup>34</sup>. El alirocumab redujo el riesgo de eventos cardiovasculares en valores absolutos en el 6,4, el 0,9 y el 1,3% respectivamente. La razón de estos resultados es que los pacientes con cirugía de *bypass* en general suelen tener más arterias coronarias afectadas que los demás y, con los años, esos puentes pueden ocluirse. Por lo tanto, ese subgrupo de pacientes con cirugía coronaria antigua son una población con enfermedad coronaria avanzada y, probablemente, con un alto porcentaje de oclusión de puentes. Sin embargo, los pacientes que tenían cirugía durante el SCA tuvieron una evolución excelente incluso en el grupo de placebo, puesto que el SCA había tenido lugar como mucho 1 año antes de la inclusión en el estudio, y la cirugía coronaria garantiza una buena revascularización durante ese periodo de seguimiento.

El ensayo FOURIER muestra resultados concordantes en aterosclerosis crónica. En el subanálisis de los 22.351 pacientes que habían sufrido un IAM antiguo, la presencia de enfermedad multivaso se asociaba con un mayor número de eventos cardiovasculares. El tratamiento con evolocumab conseguía una reducción del riesgo cardiovascular mayor en estos pacientes que en los que no tenían afección multivaso<sup>35</sup>.

### **iPCSK9 PARA LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL**

Los pacientes con insuficiencia renal tienen un riesgo cardiovascular aumentado. La guía europea de práctica clínica sobre dislipemia aconseja las estatinas con o sin ezetimiba para pacientes con insuficiencia renal de grado 3-5, esto es, con filtrado glomerular por debajo de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, siempre que no estén en diálisis<sup>17</sup>. La razón para esta excepción es que los estudios de estatinas en pacientes en diálisis no mostraron beneficios en reducción de eventos cardiovasculares<sup>36,37</sup>. Por lo tanto, era especialmente interesante ver cuál era el efecto de los iPCSK9 en los pacientes renales, aunque con la limitación de que los ensayos FOURIER y ODYSSEY excluyeron a los pacientes con filtrados menores de 25 y 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> respectivamente<sup>16,23</sup>.

En el caso del estudio FOURIER<sup>38</sup>, en pacientes con aterosclerosis crónica, el evolocumab redujo significativamente la incidencia del objetivo primario del estudio en pacientes con función renal normal y filtrado glomerular entre 60 y 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Sin embargo, esta reducción ya no era significativa en pacientes con filtrados < 60 ml/

min/1,73 m<sup>2</sup>. Aunque el efecto del evolocumab en el objetivo secundario sí alcanzaba significación estadística, quedaba claro que el paciente renal no se comporta como los demás grupos con alto riesgo descritos anteriormente. Aquí no hay un efecto del iPCSK9 más marcado que el observado en los pacientes sin daño renal.

De modo similar, en el estudio ODYSSEY<sup>39</sup> la disminución de eventos cardiovasculares era significativa en pacientes con filtrados glomerulares  $\geq 90$  y entre 60 y 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, pero no lo era en sujetos con filtrados < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. De algún modo, pues, el daño renal promueve la aterosclerosis, pero posiblemente en estos pacientes hagan un papel importante otros componentes además de los lípidos, como la calcificación vascular<sup>40</sup>, un exceso de inflamación<sup>41</sup> y anomalías de la función plaquetaria<sup>42</sup>. Nuestra idea es que estos otros factores presentes en el daño renal hacen que el papel de los lípidos quede en cierto modo diluido, y el beneficio de los fármacos hipolipemiantes no sea tan evidente como en otros pacientes en alto riesgo.

En todo caso, sí debemos enfatizar de nuevo la gran seguridad de estos fármacos, por cuanto en ninguno de los 2 estudios se observó que los iPCSK9 afectaran negativamente a la función renal. Es más, ni siquiera se asociaron con más eventos adversos a ningún nivel de función renal, con la excepción de reacciones locales en el punto de la inyección, algo que también sucede a los pacientes sin daño renal.

### **CONCLUSIONES**

Los iPCSK9 son fármacos que reducen de manera marcada las LDL, además de tener otras acciones beneficiosas en los lípidos, como aumentar las HDL y disminuir la lipoproteína (a). Añadidos a las estatinas, se ha demostrado que reducen la incidencia de eventos cardiovasculares tanto en pacientes con aterosclerosis crónica como en los que han sufrido un SCA, e incluso llega a apreciarse una reducción de la mortalidad en el caso del alirocumab en pacientes con SCA. Ahora nos corresponde a los médicos involucrados en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares expandir el uso de estos fármacos al menos a los pacientes con mayor riesgo cardiovascular para brindarles una mejor protección.

### **CONFLICTO DE INTERESES**

J. Tuñón ha sido el Coordinador Nacional del estudio ODYSSEY OUTCOMES en España, y ha sido ponente y asesor para Sanofi. Los restantes autores no tienen conflictos de intereses.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350:1495-1504.
2. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Ray KK, Pfeffer MA, Braunwald E. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1411-1416.
3. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372:2387-2397.
4. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med.* 2011;365:2078-2087.
5. Abifadel M, Varret M, Rabès J-P, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003;34:154-156.
6. Maxwell KN, Fisher EA, Breslow JL. Overexpression of PCSK9 accelerates the degradation of the LDLR in a post-endoplasmic reticulum compartment. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:2069-2074.
7. Maxwell KN, Breslow JL. Adenoviral-mediated expression of PCSK9 in mice results in a low-density lipoprotein receptor knockout phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:7100-7105.
8. Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, Graham R, Garcia CK, Hobbs HH. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genet.* 2005;37:161-165.
9. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006;354:1264-1272.

10. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372:1489-1499.
11. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol.* 2015;9:758-769.
12. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372:1500-1509.
13. 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.
14. Ridker PM, Tardif J-C, Amarenco P, et al. Lipid-reduction variability and antidrug-antibody formation with bococizumab. *N Engl J Med.* 2017;376:1517-1526.
15. 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.
16. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379:2097-2107.
17. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2020;41:111-188.
18. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *Lancet.* 2002;360:7-22.
19. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377:2181-2192.
20. Scandinavian Simvastatin Survival Study G. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994;344:1383-1389.
21. Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, et al. Effect of alirocumab on mortality after acute coronary syndromes. *Circulation.* 2019;140:103-112.
22. Szarek M, White HD, Schwartz GG, et al. Alirocumab reduces total nonfatal cardiovascular and fatal events: The ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:387-396.
23. Giugliano RP, Pedersen TR, Park J-G, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet.* 2017;390:1962-1971.
24. Muldoon MF, Barger SD, Ryan CM, et al. Effects of lovastatin on cognitive function and psychological well-being. *Am J Med.* 2000;108:538-546.
25. Muldoon MF, Ryan CM, Sereika SM, Flory JD, Manuck SB. Randomized trial of the effects of simvastatin on cognitive functioning in hypercholesterolemic adults. *Am J Med.* 2004;117:823-829.
26. FDA drug safety communication: important safety label changes to cholesterol lowering statin drugs. Silver Spring: Food and Drug Administration; 2012. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>.
27. 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.* 2015;37:536-545.
28. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med.* 2017;377:633-643.
29. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diab Endocrinol.* 2017;5:941-950.
30. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diab Endocrinol.* 2019;7:618-628.
31. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, et al. Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:1167-1176.
32. Jukema JW, Zijlstra LE, Bhatt DL, et al. Effect of alirocumab on stroke in ODYSSEY OUTCOMES. *Circulation.* 2019;140:2054-2062.
33. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Peripheral artery disease and venous thromboembolic events after acute coronary syndrome: role of lipoprotein(a) and modification by alirocumab: prespecified analysis of a randomized clinical trial. *Circulation.* 2020 [en prensa]. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046524.
34. Goodman SG, Aylward PE, Szarek M, et al. Effects of alirocumab on cardiovascular events after coronary bypass surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:1177-1186.
35. Sabatine MS, Ferrari GMD, Giugliano RP, et al. Clinical benefit of evolocumab by severity and extent of coronary artery disease. *Circulation.* 2018;138:756-766.
36. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009;360:1395-1407.
37. Wanner C, Krane V, März W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005;353:238-248.
38. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, et al. Efficacy and safety of evolocumab in chronic kidney disease in the FOURIER Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2961-2970.
39. Tuñón J, Steg P, Bhatt D, et al. Effect of alirocumab on major adverse cardiovascular events according to renal function in patients with a recent acute coronary syndrome: prespecified analysis from the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial. *Eur Heart J.* 2020.
40. McCullough PA, Agrawal V, Danielewicz E, Abela GS. Accelerated atherosclerotic calcification and Mönckeberg's sclerosis: a continuum of advanced vascular pathology in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1585-1598.
41. Swaminathan S, Shah SV. Novel inflammatory mechanisms of accelerated atherosclerosis in kidney disease. *Kidney Int.* 2011;80:453-463.
42. Weigert A, Schafer A. Uremic bleeding: pathogenesis and therapy. *Am J Med Sci.* 1998;316:94-104.