

## Anticuerpos anti-PCSK9 en la diabetes tipo 2 y prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares

José López-Miranda<sup>a,c</sup> y Xavier Pintó<sup>b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis, Departamento de Medicina, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Hospital Universitario Reina Sofía, Universidad de Córdoba, Córdoba, España

<sup>b</sup> Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Bellvitge, Universidad de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>c</sup> CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, España

### PALABRAS CLAVE

Anticuerpos anti-PCSK9;  
Diabetes;  
Prevención secundaria;  
Enfermedad cardiovascular;  
Alto riesgo cardiovascular

### Resumen

La diabetes tipo 2 se considera una situación de riesgo cardiovascular equivalente a la de los pacientes isquémicos. Sin embargo, el grado de control de las dislipemias en los pacientes diabéticos y en los isquémicos es aún muy deficiente. La disponibilidad de nuevos agentes, como los anticuerpos monoclonales anti-PCSK9, puede suponer un notable avance para cubrir dicho déficit. Alirocumab y evolocumab, seguidos de bococizumab, son los que se encuentran en fase avanzada de investigación. Una creciente base de datos ha demostrado que existe una relación entre el metabolismo de la glucosa, el peso corporal y la función de PCSK9, pero las implicaciones clínicas de esta aún no se han definido bien. En un amplio programa de ensayos clínicos se ha demostrado que estos agentes disminuyen el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad por encima de un 60% y disminuyen también la apolipoproteína B y la lipoproteína (a), mostrando un buen perfil de tolerancia y seguridad. Por otro lado, en los análisis *post hoc* de los ensayos de fase II y III se ha observado que cuando estos agentes se asocian al tratamiento hipolipemiente convencional el riesgo cardiovascular disminuye más de un 50%. Actualmente están en curso 4 grandes ensayos clínicos de prevención cardiovascular en pacientes isquémicos o de alto riesgo cardiovascular dirigidos a definir el lugar de los agentes anti-PCSK9 en el tratamiento de las dislipemias y la prevención de las enfermedades cardiovasculares en los pacientes isquémicos y en los de alto riesgo cardiovascular.

© 2016 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: xpinto@bellvitgehospital.cat (X. Pintó).

**KEYWORDS**

Anti-PCSK9 antibodies;  
Diabetes;  
Secondary prevention;  
Cardiovascular disease;  
High cardiovascular risk

## Anti-PCSK9 antibodies in type 2 diabetes and secondary prevention of cardiovascular diseases

**Abstract**

Patients with type 2 diabetes are considered to have the same cardiovascular risk as patients with ischemia. However, the degree of lipid control in diabetic and ischemic patients remains highly deficient. The availability of new agents, such as anti-PCSK9 monoclonal antibodies, could represent a notable advance in meeting this unmet need. Alirocumab and evolucumab, followed by bococizumab, are currently under the advanced phase of research. A growing database has demonstrated a relationship between glucose metabolism, body weight and PCSK9 function, but the clinical implications of this relationship have not been well defined. A broad programme of clinical trials has demonstrated that these agents decrease low-density lipoprotein cholesterol by more than 60% and also decrease apolipoprotein B and lipoprotein (a), showing a good tolerability and safety profile. In addition, *post hoc* analyses of phase 2 and 3 trials have observed that when these agents are associated with conventional lipid-lowering they reduce cardiovascular risk by more than 50%. Currently, 4 large clinical trials of cardiovascular prevention are underway in patients with ischemia or high cardiovascular risk. The aim of these trials is to define the role of anti-PCSK9 agents in the treatment of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease in patients with ischemia and high cardiovascular risk.

© 2016 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

Se está asistiendo al inicio de una nueva época en el tratamiento de las dislipemias, la aparición de los anticuerpos monoclonales frente a la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 –PCSK9– (anticuerpos anti-PCSK9). Estos agentes han demostrado una capacidad de disminuir el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) superior a la de los fármacos hipolipemiantes que les han precedido, y permiten alcanzar los objetivos terapéuticos de la hipercolesterolemia en la gran mayoría de los pacientes. Por ello van a tener un especial protagonismo en el tratamiento de las dislipemias de los pacientes de alto riesgo cardiovascular (RCV), entre los que se encuentran los afectados de diabetes y, sobre todo, los que han padecido una enfermedad isquémica de origen aterotrombótico. En el presente artículo se revisan las alteraciones del metabolismo lipídico y el papel del tratamiento con los anticuerpos anti-PCSK9 en ambas situaciones clínicas.

### Diabetes mellitus tipo 2 y anticuerpos anti-PCSK9

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ha adquirido en los últimos años, y a escala mundial, un comportamiento epidémico muy vinculado al aumento del sedentarismo, a una ingesta calórica excesiva y al progresivo envejecimiento de la población. Las estimaciones de crecimiento para la prevalencia de diabetes entre los años 2010 y 2030 en los diferentes continentes y países suponen un aumento del 72% en todo el mundo<sup>1</sup>. Este hecho tiene una gran trascendencia si se tienen en cuenta las frecuentes complicaciones micro y macrovasculares de la enfermedad, complicaciones que tienen un efecto devastador en la calidad de vida de los pacientes con

DM2. La diabetes se asocia con un incremento del riesgo de mortalidad cardiovascular (CV) de 2 a 4 veces<sup>2</sup>. La enfermedad arteriosclerótica es la principal causa de morbimortalidad en la diabetes: hasta el 80% de los diabéticos fallecerán por esta razón (75% aterosclerosis coronaria; 25% enfermedad cerebrovascular o arterial periférica), y en un porcentaje similar (75%) las complicaciones CV suponen el motivo más común de hospitalización en la diabetes<sup>3</sup>. De forma global, según el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), el 50% de los pacientes con DM2 presentaban complicaciones en el momento del diagnóstico. Además, en la actualidad, la presencia de una DM2 determina un riesgo de presentar una enfermedad CV (ECV) similar al de un paciente que ya ha presentado un infarto agudo de miocardio (IAM). A su vez, la coexistencia de una DM2 en un paciente que ya ha presentado un IAM<sup>4</sup> determina un marcado aumento del riesgo de desarrollar un nuevo episodio CV, lo que ha dado lugar a que este grupo de enfermos sea considerado de muy alto RCV<sup>5</sup>.

### Concentraciones de PCSK9 y marcadores metabólicos

Aunque la principal función conocida de PCSK9 es la regulación del metabolismo de las LDL, la identificación de ciertas correlaciones entre los valores de PCSK9 con otros parámetros no lipídicos apoya la hipótesis de un posible papel de PCSK9 en otras vías metabólicas. Sin embargo, estas nuevas funciones aún están sujetas a un amplio debate científico.

Los valores plasmáticos de PCSK9 se han correlacionado con los valores plasmáticos en ayunas de glucosa y con otros marcadores de resistencia a la insulina, como el HOMA-IR, en varios estudios de cohortes de pacientes no diabéticos<sup>6-8</sup>. No obstante, el papel fisiológico que PCSK9 puede desempeñar en el metabolismo de la glucosa es en la actualidad controvertido y no se ha definido bien. Los valores hepáticos de

PCSK9 están reducidos en ratas diabéticas insulino-pénicas<sup>9</sup>. Además, 2 estudios recientes nos han ofrecido resultados discrepantes en relación con el efecto de la deficiencia de PCSK9 sobre el metabolismo de la glucosa en ratones<sup>10,11</sup>. Langhi et al no observaron ninguna alteración en el metabolismo de la glucosa en ratones PCSK9-/-, incluyendo la determinación de la secreción de insulina en respuesta a la glucosa, tanto in vivo como en islotes pancreáticos aislados ex vivo<sup>10</sup>. Por el contrario, Mbikay et al observaron que los ratones PCSK9-/- eran intolerantes a la glucosa, asociado a un aumento de la tasa de apoptosis de la célula beta<sup>11</sup>. Las razones para estas discrepancias no están suficientemente aclaradas y pudieran estar en relación con la diferente carga genética de los ratones. Por otra parte, no se han observado alteraciones en los valores de glucosa ni en el metabolismo de la glucosa en pacientes tratados con inhibidores de la PCSK9 a largo plazo<sup>12,13</sup>.

Los valores plasmáticos de PCSK9 se han correlacionado positivamente con el índice de masa corporal (IMC) en varias cohortes de pacientes no diabéticos<sup>6,8,14</sup>, así como en diabéticos<sup>15</sup>. Esta correlación no se observa en niños ni en adolescentes<sup>7</sup>. Los mecanismos moleculares que pueden sustentar esta asociación entre PCSK9 y peso corporal son en la actualidad desconocidos, aunque recientemente se ha demostrado que PCSK9 reduce la expresión del receptor para las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en el tejido adiposo<sup>16</sup>.

### Diabetes, resistencia a la insulina, obesidad y PCSK9

Los pacientes con diabetes presentan un aumento de los valores de PCSK9 que a su vez están asociados con los parámetros indicativos de resistencia a la insulina. En este sentido, recientemente se ha demostrado que los valores de PCSK9 están correlacionados positivamente con los valores plasmáticos de insulina y con el HOMA-IR<sup>7</sup>. Estudios in vitro han demostrado que la insulina aumenta la transcripción de PCSK9 a través de un efecto mediado por SREBP-1c<sup>17,18</sup>. Además, los valores hepáticos de ARNm y de proteína de PCSK9 estaban reducidos en un modelo animal de diabetes inducida por estreptozotocina<sup>9</sup>. En otro estudio, Levy et al<sup>19</sup> observaron que los valores de proteína de PCSK9 se encontraban reducidos en las células del epitelio intestinal de *Psammomys obesus* con DM2. Por otra parte, los valores plasmáticos de PCSK9 estaban asociados con el grado de resistencia a la insulina en un estudio realizado en población china<sup>14</sup>. Además, Awan et al<sup>17</sup> observaron que el aumento en los valores de PCSK9 se asociaba a una mayor resistencia a la insulina. Estos datos sugieren que el estado de resistencia a la insulina puede mitigar el efecto inhibitor que la insulina ejerce sobre la transcripción del gen de PCSK9.

La obesidad está asociada con los valores de PCSK9 y se ha observado una correlación positiva entre el grado de obesidad determinado por el IMC y los valores plasmáticos de PCSK9. Sin embargo, este efecto de la obesidad es de menor intensidad que el observado con el grado de resistencia a la insulina<sup>20</sup>. Por otra parte, Kwakernaak et al<sup>21</sup> observaron que los valores plasmáticos de PCSK9 estaban correlacionados negativamente con los valores de resistina en voluntarios con normopeso.

### Alteraciones lipídicas en la diabetes mellitus tipo 2

Las concentraciones de colesterol total y de cLDL no suelen estar aumentadas en los pacientes con diabetes respecto a la población general no diabética. El patrón lipídico característico de la DM2 consiste en un aumento moderado de la concentración de triglicéridos, un descenso de la concentración del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y un aumento de partículas LDL pequeñas y densas. Estas alteraciones lipídicas, también conocidas como dislipidemia aterogénica, suelen preceder al diagnóstico de la diabetes en muchos casos, especialmente en los sujetos con obesidad central y resistencia a la insulina. Otros hallazgos comunes en la dislipidemia diabética son el aumento en la concentración de la apolipoproteína (apo) B, del colesterol transportado en las partículas remanentes de las lipoproteínas de muy baja densidad (cVLDL), de la actividad enzimática de la proteína transferidora de ésteres de colesterol y de la lipoproteinlipasa. Las concentraciones de triglicéridos suelen presentar una buena correlación con el grado de control glucémico<sup>22</sup>.

El predominio de partículas LDL pequeñas y densas, también denominado patrón B, se asocia con la trigliceridemia basal, de forma que en la mayor parte de pacientes con diabetes y trigliceridemia > 150 mg/dl predominan las partículas LDL correspondientes al fenotipo B<sup>22</sup>.

### Control de los valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad en pacientes con diabetes tipo 2

Dado el alto riesgo de presentar un episodio CV que tienen los sujetos con DM2, el cual es similar al que presenta un enfermo sin diabetes que ha sufrido un IAM<sup>4</sup>, los objetivos para el control de la hiperlipemia diabética deben estar basados principalmente en el control y reducción de las concentraciones de cLDL (< 100 mg/dl) como objetivo primario en los pacientes que no tienen ninguna manifestación clínica de enfermedad arteriosclerótica. Los sujetos con DM2 que ya han presentado un episodio CV deben ser considerados como de muy alto RCV y, por consiguiente, el objetivo de reducción de los valores de cLDL debe ser más exigente (< 70 mg/dl)<sup>23</sup>. A pesar del extraordinario beneficio clínico que determina el tratamiento hipolipemiente, sobre todo con estatinas, en estos pacientes, los datos obtenidos a partir de diferentes estudios realizados en nuestro país indican que solo entre un 45 y un 90% de los pacientes con DM2 reciben tratamiento hipolipemiente<sup>24</sup>. En relación con el grado de cumplimiento de los objetivos terapéuticos previamente señalados, solo se ha observado en un 40-50% de los pacientes con DM2 sin ECV previa (cLDL < 100 mg/dl) y solo en el 15% de los pacientes con DM2 e historia previa de ECV (cLDL < 70 mg/dl)<sup>24</sup>.

Entre las causas principales de este pobre control del cLDL se encuentra el uso de estatinas de baja potencia y a dosis inadecuadas en estos pacientes. El uso de otras estrategias terapéuticas para reducir las concentraciones de cLDL, especialmente la terapia combinada de estatinas con resinas de intercambio iónico, ezetimiba y los inhibidores de la PCSK9, debería tener lugar en los pacientes con DM2 de alto RCV que no consiguen los objetivos terapéuticos previamente indicados tras el tratamiento con estatinas de alta intensidad o en pacientes intolerantes a estas.

## Prevención secundaria y anticuerpos anti-PCSK9

La prevención de las recurrencias isquémicas en los pacientes que han sufrido un episodio de ECV de origen aterotrombótico requiere una estrategia enérgica para conseguir el control global de los factores aterogénicos<sup>25</sup>. Entre estos se encuentra la hipercolesterolemia, y en particular el exceso de cLDL, que ocupa un lugar central, ya que el colesterol es la materia prima fundamental en el origen y progresión de las placas de ateroma<sup>26</sup>. La concentración de cLDL se relaciona de forma directa y continua con el RCV y no se ha demostrado un valor umbral a partir del cual el efecto preventivo de disminuir el colesterol desaparezca. Asimismo, cuanto más baja es la concentración de cLDL mayor es la probabilidad de que las placas de ateroma regresen. El estudio SATURN, en el que un grupo de pacientes con aterosclerosis coronaria y clínica isquémica fue tratado con estatinas potentes a dosis máximas y se alcanzaron valores de cLDL  $\leq 70$  mg/dl, fue el primer ensayo clínico en el que la mayoría de los pacientes experimentó una regresión de las placas de ateroma<sup>27</sup>. En el mismo sentido, en un ensayo clínico de prevención secundaria de la enfermedad coronaria, el estudio IMPROVE-IT, en el que se comparó un tratamiento hipocolesterolemiante intensivo, que incluía dosis altas de simvastatina asociadas a ezetimiba, con un tratamiento de menor intensidad mediante la misma dosis de simvastatina asociada a placebo, se demostró que el tratamiento intensivo y la consecución de unos valores promedio de cLDL de 53,7 mg/dl, disminuía la incidencia de ECV en mayor medida que una actuación más moderada en la que se mantenían unos valores promedio de 69,5 mg/dl<sup>28</sup>.

### Situación actual en cuanto al grado de control de la hipercolesterolemia en los pacientes isquémicos y en los de alto o muy alto riesgo cardiovascular

Pese a que la base de evidencias a favor del tratamiento enérgico de la hipercolesterolemia en la prevención secundaria de las enfermedades CV de origen aterotrombótico ha ido aumentando progresivamente en las últimas décadas, un alto porcentaje de pacientes isquémicos no alcanza los objetivos terapéuticos del cLDL<sup>29,30</sup> y la mayoría experimenta recurrencias de la enfermedad. Ello se debe a un conjunto de factores, entre los cuales, como se ha comentado en el apartado anterior, se incluye la prescripción de estatinas de baja potencia, o la falta de ajuste de dosis o de cambios en el tratamiento farmacológico cuando estos son necesarios, lo que se conoce como inercia terapéutica<sup>31</sup>, y la falta de cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes<sup>32</sup>. Por otro lado, hay factores relacionados con los propios fármacos, entre ellos la intolerancia a estos<sup>33</sup> o la insuficiente potencia para disminuir el colesterol. Así, aunque las estatinas más potentes pueden disminuir el cLDL por encima de un 50%, su efecto hipocolesterolemiante presenta una notable variabilidad interindividual<sup>34</sup> que condiciona que en algunos pacientes la respuesta sea insuficiente, lo cual es especialmente relevante en los pacientes con hipercolesterolemias graves.

Atendiendo a lo antes comentado, parece necesario que los facultativos mejoren su actuación terapéutica y los pa-

cientes el cumplimiento del tratamiento, pero también que se disponga de fármacos de mayor potencia para los casos de mayor gravedad de la hipercolesterolemia o que supongan una alternativa para los casos de intolerancia a las estatinas. Entre ellos se encuentra una nueva familia que neutraliza la actividad de la PCSK9<sup>35</sup>. La proteína PCSK9 interfiere en el reciclaje fisiológico del receptor LDL, que cuando no se encuentra bajo la acción de esta se recicla unas 150 veces. De este modo disminuye la actividad del receptor LDL y el catabolismo de las partículas LDL, dando lugar a un aumento del cLDL. La inhibición de la proteína PCSK9 se ha realizado con distintos agentes; entre ellos, los que han sido mejor estudiados mediante amplios programas de ensayos clínicos son los anticuerpos monoclonales. Alirocumab (Sanofi/Regenron Paris, France and Tarrytown, NY, USA; NCT01663402) y evolocumab (Amgen Thousand Oaks, CA, USA; NCT01764633) son los anticuerpos anti-PCSK9 que se encuentran en fase más avanzada de investigación, seguidos de bococizumab (Pfizer New York, NY, USA; NCT01975376). Actualmente está en curso un amplio número de ensayos clínicos con anticuerpos anti-PCSK9, en los que está previsto incluir más de 60.000 pacientes<sup>36</sup>. Los anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 disminuyen el cLDL por encima del 60% y también, aunque en un porcentaje algo menor, el colesterol no-HDL y la apolipoproteína B (apo B)<sup>37</sup>. La eficacia de estos agentes para disminuir el colesterol ha sido demostrada en ensayos clínicos de fase II, tanto asociados a otros fármacos hipolipemiantes como en monoterapia<sup>38</sup>, y tanto en pacientes con distintas dislipemias como en los pacientes con intolerancia a las estatinas. Asimismo, inducen un descenso moderado y variable de los triglicéridos y un incremento promedio del cHDL y de la apo A1, en general algo inferior al 10%<sup>39</sup>.

### Anticuerpos anti-PCSK9 en prevención secundaria

Es destacable que en los ensayos de fase II, la gran mayoría de los pacientes tratados con alirocumab<sup>12</sup> y evolocumab<sup>13,40</sup> alcanzaron el objetivo de cLDL para la prevención secundaria, que es  $< 70$  mg/dl, y disminuyeron las concentraciones de cLDL por debajo de unos valores que no se habían alcanzado antes con los fármacos disponibles. Un aspecto diferencial de los anticuerpos anti-PCSK9 con respecto a otros fármacos hipolipemiantes es su capacidad de disminuir la lipoproteína(a) alrededor de un 30%<sup>39</sup>. Esta lipoproteína tiene un alto potencial aterogénico y su exceso es frecuente en los pacientes con cardiopatía isquémica prematura, en los que se presenta con un patrón de herencia dominante<sup>41</sup>.

Los anticuerpos anti-PCSK9 tienen, por tanto, unos efectos muy favorables sobre el metabolismo lipídico; sin embargo, es necesario conocer si dichos efectos se acompañan de un beneficio en el sistema cardiovascular, en particular en la prevención de los episodios isquémicos de origen aterotrombótico.

En un ensayo clínico doble ciego y aleatorizado, controlado con placebo, el ODYSSEY LONG TERM study, en el que se analizaba la eficacia y tolerancia de alirocumab en 2.341 pacientes de alto RCV con un cLDL  $\geq 70$  mg/dl, a pesar de seguir tratamiento con una estatina a la dosis máxima tolerada, asociada o no a otros fármacos hipolipemiantes, alirocumab disminuyó el cLDL un promedio de un 62% y en un análisis *post hoc* de seguridad tras un seguimiento de al

menos 52 semanas, se observó una disminución del RCV de un 54% (razón de riesgo: 0,46; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,26-0,82), con una reducción progresiva de la incidencia de ECV a lo largo del tiempo de seguimiento (fig. 1)<sup>42</sup>. Asimismo, en 2 ensayos clínicos abiertos y aleatorizados, OSLER-1 y OSLER-2, en los que se incluyeron un total de 4.465 pacientes que fueron tratados con evolocumab asociado a la terapia convencional o únicamente con esta última, evolocumab disminuyó el cLDL un 61% y la incidencia de ECV a los 11 meses se redujo un 53% (razón de riesgo: 0,47; IC del 95%, 0,28-0,78)<sup>13</sup>. En el ODYSSEY LONG TERM study se incluyeron pacientes adultos de alto o muy alto RCV, por el hecho de presentar una hipercolesterolemia familiar heterocigota, un RCV equivalente de isquemia o una enfermedad coronaria establecida. De hecho, más de dos terceras partes de los casos, en concreto un 68% de los pacientes del grupo tratado con alirocumab y un 70% de los tratados con placebo, habían padecido una enfermedad coronaria, es decir, se trataba de un estudio en el que predominaba la población de prevención secundaria. No se observaron diferencias en la respuesta hipolipemiante entre los pacientes coronarios y los que no lo eran, ni tampoco según el tratamiento hipolipemiante que seguía el paciente en situación basal, si bien esta fue más acusada en los pacientes con concentraciones plasmáticas de PCSK9 total y libre elevadas y en los que partían de unos valores de cLDL más bajos. El cLDL disminuyó un 61% entre las semanas 0 y 24 y un 52,4% entre las semanas 0 y 78. En el 81%

de los casos se alcanzó el objetivo de cLDL indicado para la prevención secundaria, es decir, < 70 mg/dl<sup>42</sup>. En los estudios OSLER, el porcentaje de pacientes isquémicos fue muy inferior; 1 de cada 5 en los grupos de tratamiento con evolocumab y con los cuidados habituales había presentado un infarto de miocardio o requerido un intervencionismo coronario, y alrededor de un 9% en ambos grupos presentaba enfermedad vascular cerebral o arteriopatía de las extremidades inferiores.

Los datos del ODYSSEY LONG TERM study y de los estudios OSLER proceden de análisis *post hoc* y, por tanto, no permiten establecer conclusiones o conceptos firmes, pero sí sugerir que los anticuerpos anti-PCSK9 tienen un gran potencial preventivo frente a la enfermedad vascular aterosclerótica y, en particular, a partir de los datos del estudio ODYSSEY, en el que la mayoría de los pacientes eran isquémicos, augurar que estos fármacos van a contribuir a mejorar en gran medida el déficit que actualmente existe en el control del exceso de colesterol en la prevención secundaria de la ECV.

Atendiendo a la disminución del cLDL que se logra con los anticuerpos anti-PCSK9 y a los datos de prevención cardiovascular de los estudios a largo plazo previamente descritos, puede inferirse que si la relación entre la disminución del colesterol y la incidencia de ECV observada con las estatinas se mantuviera para los anticuerpos anti-PCSK9, la incidencia de nuevos episodios de ECV aterosclerótica en los pacientes isquémicos podría reducirse en un 40-50%<sup>43</sup>.

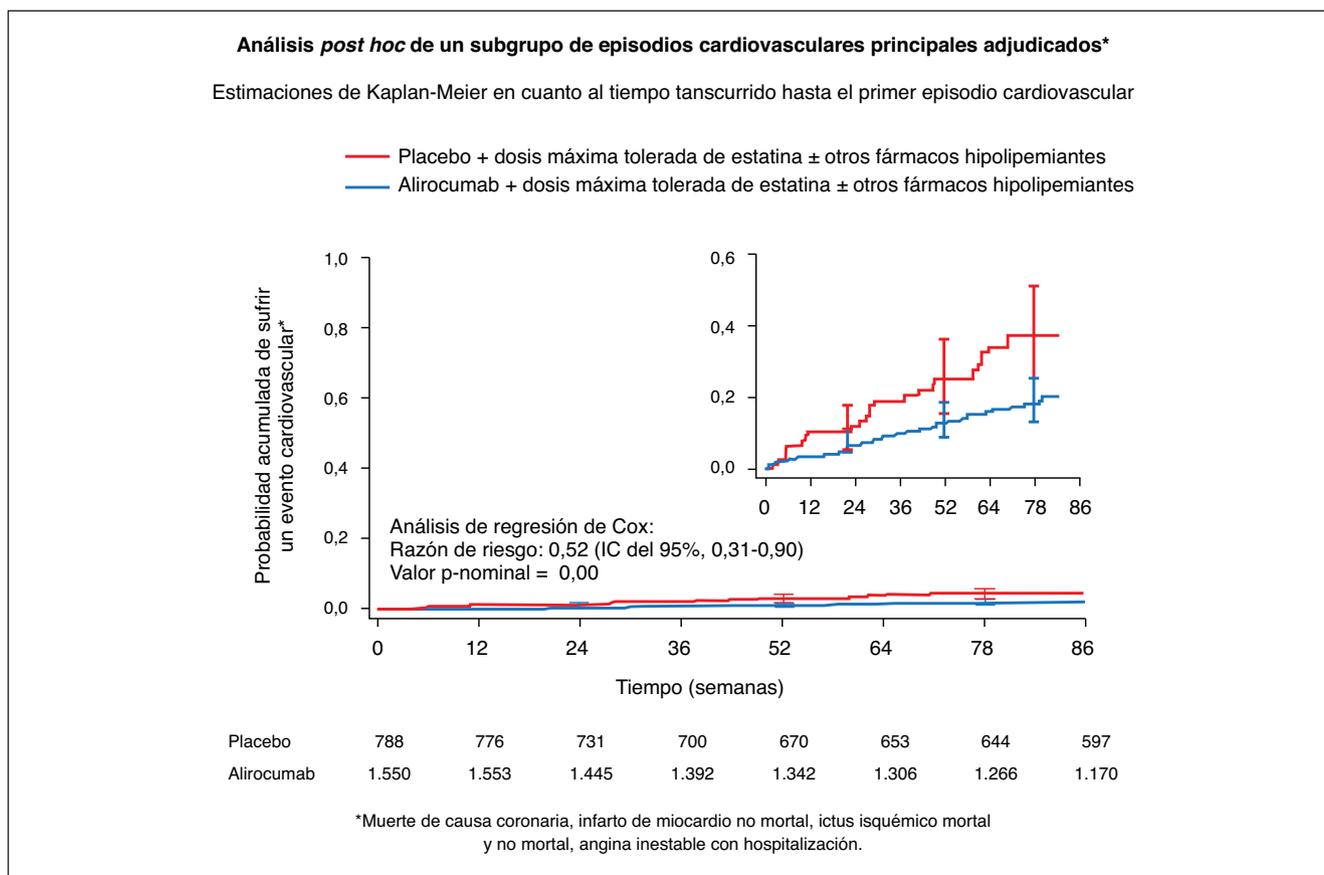


Figura 1 Estudio ODYSSEY LONG TERM. Modificada de referencia 42.

Además de sus notables efectos hipolipemiantes y de sus potenciales efectos preventivos frente a la ECV, un aspecto destacable de estos agentes es su buena tolerancia y su alto nivel de seguridad observado en los ensayos clínicos. En los estudios OSLER y ODYSSEY LONG TERM, el 26 y el 37% de los pacientes alcanzaron unas concentraciones de cLDL < 25 mg/dl y no se observó una mayor incidencia de efectos adversos en estos pacientes con respecto a los que mantuvieron valores de cLDL más elevados. En consonancia con esta observación se ha descrito un pequeño número de casos con mutaciones heterocigotas compuestas del gen PCSK9 que carecen de esta proteína y presentan una concentración de cLDL de unos 15 mg/dl, sin que ello se asocie a otras patologías<sup>39</sup>. También en relación con el posible riesgo de las concentraciones bajas de colesterol, en los primeros estudios con estatinas se había sugerido que estas se asociaban a una mayor incidencia de hemorragia cerebral, pero ello se ha descartado en un amplio metaanálisis de los ensayos clínicos con estatinas. En él se observó que el riesgo hemorrágico no se relacionaba con el grado de descenso del cLDL o con las concentraciones de cLDL alcanzadas<sup>44</sup>. Sin embargo, en los estudios OSLER la incidencia de efectos adversos neurocognitivos fue algo mayor en el grupo de tratamiento con evolocumab, un 0,9%, que en el grupo de tratamiento estándar, un 0,3%. Estos efectos neurocognitivos fueron muy heterogéneos e incluían delirio, alteraciones de la atención y la cognición, alteraciones de la percepción y del pensamiento, y demencia, entre otros<sup>13</sup>, unos hallazgos similares a los observados en el ODYSSEY LONG TERM y que han motivado la realización de estudios adicionales, como el estudio EBBINGHAUS<sup>45</sup>. En dicho estudio se está realizando un minucioso análisis de la incidencia de manifestaciones neurocognitivas durante el tratamiento a largo plazo con evolocumab mediante la realización de cuestionarios y exploraciones específicas en esta área.

## Estudios de prevención cardiovascular de fase III con anticuerpos anti-PCSK9

Como se ha comentado, los análisis *post hoc* de los estudios de fase II con anticuerpos anti-PCSK9 sugieren que estos agentes, además de una alta potencia hipocolesterolemizante, presentan un acusado efecto preventivo frente a la ECV. Sin embargo, la demostración de dicho efecto requiere la realización de ensayos clínicos aleatorizados y controlados, cuyo objetivo principal sea valorar los efectos de estos agentes en prevención CV. Con esta finalidad, actualmente se están realizando 4 grandes ensayos de prevención cardiovascular de fase III a largo plazo, en los que se han incluido más de 70.000 pacientes. Se trata de los estudios ODYSSEY OUTCOMES con alirocumab, FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk) con evolocumab, y SPIRE-1 y SPIRE-2 (Evaluation of Bococizumab in Reducing the Occurrence of Major Cardiovascular Events in High-Risk Subjects) con bococizumab (tabla 1)<sup>46,47</sup>. En el estudio ODYSSEY OUTCOMES se han incluido 18.000 pacientes con un episodio coronario agudo en las semanas 4-52 anteriores a la inclusión y que encontrándose en tratamiento estable con una estatina de alta intensidad mantenían un cLDL > 70 mg/dl o un c-no HDL > 100 mg/dl. Los pacientes fueron aleatorizados a alirocumab 75 o 150 mg por vía subcutánea/2 semanas o placebo. La variable clínica de valoración principal era el tiempo desde la aleatorización hasta la aparición de muerte súbita, infarto de miocardio no mortal, ictus mortal o no mortal o angina inestable que requiera hospitalización<sup>48</sup>. En el estudio FOURIER se han incluido 27.500 pacientes con historia de infarto de miocardio, ictus isquémico o enfermedad arterial periférica, que se han aleatorizado a recibir evolocumab 140 mg/2 semanas o 420 mg/2 semanas por vía

**Tabla 1** Estudios de fase III con anti-PCSK9 actualmente en curso

Estudio	n	Población	Tratamiento	Variable clínica de valoración principal	Finalización
FOURIER	27.500	ECV + 1 FRCV (cLDL ≥ 70 mg/dl o c-no HDL ≥ 100 mg/dl), en tratamiento con estatinas*	Evolocumab o PCB cada 2 o 4 semanas + atorvastatina ± ezetimiba	Muerte de causa CV, IAM no mortal u hospitalización por angina inestable, AVC o revascularización coronaria	2017
ODYSSEY OUTCOMES	18.000	Hospitalización por angor inestable o IAM, en tratamiento con estatinas	Alirocumab 75-150 mg/2 semanas	Muerte de causa CV, IAM no mortal, ictus isquémico mortal y no mortal, angina inestable que requiera hospitalización	Enero 2018
SPIRE-1	17.000	Alto riesgo CV (cLDL ≥ 70 o < 100 mg/dl o c-no HDL ≥ 100 o < 130 mg/dl), en tratamiento hipolipemiente	Bococizumab 150 mg/2 semanas	Muerte de causa CV, IAM no mortal, hospitalización por angina inestable que requiera revascularización urgente	Marzo 2018
SPIRE-2	9.000	Alto riesgo CV (cLDL ≥ 100 mg/dl o c-no HDL ≥ 130 mg/dl), en tratamiento hipolipemiente	Bococizumab 150 mg/2 semanas	Muerte de causa CV, IAM no mortal, hospitalización por angina inestable que requiera revascularización urgente	Marzo 2018

AVC: accidente vascular cerebral; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; c-no HDL: colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; FRCV: factor de riesgo cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; PCB: placebo.

\*Estatinas de alta o moderada intensidad.

subcutánea. Para ser incluidos en el estudio, los pacientes debían mantener unas concentraciones de cLDL  $\geq$  70 mg/dl o de c-no HDL  $\geq$  100 mg/dl y las variables clínicas de valoración principal eran el tiempo desde la aleatorización hasta la aparición de muerte de causa CV, infarto agudo de miocardio, angina inestable que requiera hospitalización, ictus o revascularización coronaria<sup>49</sup>. Por último, en los estudios SPIRE-1 y SPIRE-2 se incluirán un total de 26.000 pacientes de alto RCV, que se aleatorizarán a bococizumab 150 mg/2 semanas por vía subcutánea o placebo. Para ser incluidos en el estudio, los pacientes deben mantener un cLDL  $\geq$  70 y  $<$  100 mg/dl o un c-no HDL  $\geq$  100 y  $<$  130 mg/dl en el estudio SPIRE-1 y un cLDL  $\geq$  100 mg/dl o un c-no HDL  $\geq$  130 mg/dl en el estudio SPIRE-2<sup>50</sup>.

La realización de estos 4 grandes ensayos clínicos de prevención CV, en los que se ha incluido una mayoría de pacientes isquémicos, permitirá definir con una alta calidad de evidencia la utilidad de estos fármacos en la prevención secundaria de la enfermedad isquémica de origen aterotrombótico y también su seguridad a largo plazo. Si los datos de los análisis de los estudios de fase II sobre los efectos preventivos de los anticuerpos anti-PCSK9 se confirman en los estudios de fase III, es previsible que su utilización tenga un crecimiento exponencial, lo que puede suponer un gran avance en la prevención de las ECV, tanto en los pacientes isquémicos como en los que tienen un alto RCV y que con los fármacos hipolipemiantes habituales no alcanzan un control óptimo del cLDL.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94:311-21.
- Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375:2215-22.
- Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA.* 2002;287:2570-81.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339:229-34.
- Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation.* 2000;102:1014-9.
- Lakoski SG, Lagace TA, Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2537-43.
- Baass A, Dubuc G, Tremblay M, Delvin EE, O'Loughlin J, Levy E, et al. Plasma PCSK9 is associated with age, sex, and multiple metabolic markers in a population-based sample of children and adolescents. *Clin Chem.* 2009;55:1637-45.
- Dubuc G, Tremblay M, Paré G, Jacques H, Hamelin J, Benjannet S, et al. A new method for measurement of total plasma PCSK9: clinical applications. *J Lipid Res.* 2010;51:140-9.
- Niesen M, Bedi M, López D. Diabetes alters LDL receptor and PCSK9 expression in rat liver. *Arch Biochem Biophys.* 2008;470:111-5.
- Langhi C, Le May C, Gmyr V, Vandewalle B, Kerr-Conte J, Krempf M, et al. PCSK9 is expressed in pancreatic delta-cells and does not alter insulin secretion. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;390:1288-93.
- Mbikay M, Sirois F, Mayne J, Wang GS, Chen A, Dewpura T, et al. PCSK9-deficient mice exhibit impaired glucose tolerance and pancreatic islet abnormalities. *FEBS Lett.* 2010;584:701-6.
- Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372:1489-99.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al; Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372:1500-9.
- Cui Q, Ju X, Yang T, Zhang M, Tang W, Chen Q, et al. Serum PCSK9 is associated with multiple metabolic factors in a large Han Chinese population. *Atherosclerosis.* 2010;213:632-6.
- Cariou B, Le Bras M, Langhi C, Le May C, Guyomarc'h-Delassalle B, Krempf M, et al. Association between plasma PCSK9 and gamma-glutamyl transferase levels in diabetic patients. *Atherosclerosis.* 2010;211:700-2.
- Roubtsova A, Munkonda MN, Awan Z, Marcinkiewicz J, Chamberland A, Lazure C, et al. Circulating proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) regulates VLDLR protein and triglyceride accumulation in visceral adipose tissue. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:785-91.
- Awan Z, Dubuc G, Faraj M, Dufour R, Seidah NG, Davignon J, et al. The effect of insulin on circulating PCSK9 in postmenopausal obese women. *Clin Biochem.* 2014;47:1033-9.
- Costet P, Cariou B, Lambert G, Lalanne F, Lardeux B, Jarnoux AL, et al. Hepatic PCSK9 expression is regulated by nutritional status via insulin and sterol regulatory element-binding protein 1c. *J Biol Chem.* 2006;281:6211-8.
- Levy E, Lalonde G, Delvin E, Elchebly M, Précourt LP, Seidah NG, et al. Intestinal and hepatic cholesterol carriers in diabetic *Psammomys obesus*. *Endocrinology.* 2010;151:958-70.
- Veilleux A, Grenier E, Marceau P, Carpentier AC, Richard D, Levy E. Intestinal lipid handling: evidence and implication of insulin signaling abnormalities in human obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:644-53.
- Kwakernaak AJ, Lambert G, Dullaart RP. Relationship of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 levels with resistin in lean and obese subjects. *Clin Biochem.* 2012;45:1522-4.
- Taskinen MR, Boren J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis.* 2015;239:483-95.
- European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011;32:1769-818.
- Callejo D, Cuervo J, Rubio M, Subirà R, De la Sierra A, Pintó X, et al. Epidemiological Burden and Management of Hypercholesterolemia in High Cardiovascular Risk Patients in Spain: a Comprehensive Picture from a Systematic Review of the Literature. *Value Health.* 2015;18:A381.
- Lobos Bejarano JM, Galve E, Royo-Bordonada MA, Alegría Ezquerro E, Armario P, Brotons Cuixart C, et al; Spanish Interdisci-

- plinary Committee for Cardiovascular Disease Prevention; Spanish Society of Cardiology. Spanish Interdisciplinary Committee for Cardiovascular Disease Prevention and the Spanish Society of Cardiology position statement on dyslipidemia management. Differences between the European and American guidelines. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:913-9.
26. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011;473:317-25.
  27. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med*. 2011;365:2078-87.
  28. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-97.
  29. Pedro-Botet J, Mostaza JM, Pintó X, Banegas JR; Grupo de Investigadores EDICONDIS-ULISEA. Achievement of low-density lipoprotein cholesterol therapeutic goal in lipid and vascular risk units of the Spanish Arteriosclerosis Society. *Clin Investig Arterioscler*. 2013;25:155-63.
  30. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, et al; on behalf of the EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2015; pii: 2047487315569401. [Epub ahead of print].
  31. López-Simarro F, Brotons C, Moral I, Cols-Sagarra C, Selva A, Aguado-Jodar A, et al. Inertia and treatment compliance in patients with type 2 diabetes in primary care. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:377-84.
  32. Jackevicius CA, Li P, Tu JV. Prevalence, predictors, and outcomes of primary nonadherence after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008;117:1028-36.
  33. Danik JS, Chasman DI, MacFadyen JG, Nyberg F, Barratt BJ, Ridker PM. Lack of association between SLC11B1 polymorphisms and clinical myalgia following rosuvastatin therapy. *Am Heart J*. 2013;165:1008-14.
  34. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 × 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1552-61.
  35. Hooper AJ, Burnett JR. Anti-PCSK9 therapies for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13:429-35.
  36. Ridker PM. LDL cholesterol: controversies and future therapeutic directions. *Lancet*. 2014;384:607-17.
  37. Verma DR, Brinton EA. Management of hypercholesterolemia for prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: focus on the potential role of recombinant anti-PCSK9 monoclonal antibodies. *Rev Cardiovasc Med*. 2014;15:86-101.
  38. Koren MJ, Scott R, Kim JB, Knusel B, Liu T, Lei L, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet*. 2012;380:1995-2006.
  39. Roth EM, Diller P. Alirocumab for hyperlipidemia: physiology of PCSK9 inhibition, pharmacodynamics and Phase I and II clinical trial results of a PCSK9 monoclonal antibody. *Future Cardiol*. 2014;10:183-99.
  40. Desai NR, Giugliano RP, Zhou J, Kohli P, Somaratne R, Hoffman E, et al. AMG 145, a monoclonal antibody against PCSK9, facilitates achievement of national cholesterol education program-adult treatment panel III low-density lipoprotein cholesterol goals among high-risk patients: an analysis from the LAPLACE-TIMI 57 trial (LDL-C assessment with PCSK9 monoclonal antibody inhibition combined with statin therapy-thrombolysis in myocardial infarction 57). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:430-3.
  41. Genest J Jr, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner JL, Silberman SR, Anderson KM, et al. Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A-I and lipoprotein (a) abnormalities in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:792-802.
  42. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Aversa M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1489-99.
  43. Giugliano RP, Sabatine MS. Are PCSK9 Inhibitors the Next Breakthrough in the Cardiovascular Field? *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2638-51.
  44. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke*. 2012;43:2149-56.
  45. ClinicalTrials.gov. Evaluating PCSK9 Binding antiBody Influence on cognitive Health in High cardiovascular Risk Subjects (EB-BINGHAUS). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02207634>
  46. Yang E. PCSK9 Inhibitors: Are We on the Verge of a Breakthrough? *Clin Pharmacol Ther*. 2015;98:590-601.
  47. Bergeron N, Phan BA, Ding Y, Fong A, Krauss RM. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition: a new therapeutic mechanism for reducing cardiovascular disease risk. *Circulation*. 2015;132:1648-66.
  48. ClinicalTrials.gov. Odyssey Outcomes: Evaluation of cardiovascular outcomes after an acute coronary syndrome during treatment with alirocumab. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01663402>
  49. ClinicalTrials.gov. Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk (FOURIER). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01764633>
  50. Clinical Trials. Gov. Evaluation of Bococizumab (PF-04950615;RN316) in Reducing the Occurrence of Major Cardiovascular Events in High-Risk Subjects (SPIRE-1). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01975389>