



## Preguntas y respuestas

## ¿Qué papel tienen los anti-PCSK9 en el tratamiento de la dislipidemia?

### What is the role of PCSK9 inhibitors in the treatment of dyslipidemia?

Ana M. Pello-Lázaro<sup>a,b</sup>, Álvaro Aceña-Navarro<sup>a,b</sup> y José Tuñón-Fernández<sup>a,b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Cardiología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

<sup>b</sup> Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

<sup>c</sup> Laboratorio de Patología Vasculár, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de enero de 2018

Aceptado el 5 de marzo de 2018

On-line el 19 de marzo de 2018

#### Introducción

El tratamiento hipolipidemiante es uno de los pilares de la prevención cardiovascular (CV). Hay un grupo de pacientes que, a pesar del uso de estatinas y ezetimiba, no alcanza los objetivos recomendados y sigue teniendo un riesgo elevado de eventos CV. Por este motivo, en la última década se han desarrollado los inhibidores de la proteína convertasa de subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9). Son fármacos que han demostrado reducir aún más las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad (cLDL) de manera segura. Además, estos fármacos modifican el pronóstico de los pacientes con enfermedad CV (ECV) ya que han demostrado la reducción de eventos CV.

La aterosclerosis es la primera causa de muerte mundial. El papel del colesterol en la fisiopatología de la aterosclerosis está bien establecido a día de hoy. Además, se sabe que la reducción de los niveles de cLDL está directamente relacio-

nada con la disminución del riesgo CV. Las estatinas han sido los fármacos clave utilizados en las últimas décadas para reducir los niveles de cLDL y disminuir el riesgo CV de los pacientes con aterosclerosis o dislipidemia, y a ellas se ha sumado más recientemente el ezetimiba. Sin embargo, existe un porcentaje no despreciable de la población que sigue teniendo un riesgo elevado de eventos CV. Por este motivo, en la última década se han desarrollado nuevos fármacos para mejorar nuestras opciones terapéuticas en el campo de la aterosclerosis.

#### ¿Cuál es la historia del descubrimiento de la proteína convertasa de subtilisina/kexina tipo 9?

En el año 2003 se identificó el gen PCSK9, que se asociaba a hipercolesterolemia familiar (HF) autosómica dominante. Este gen codifica la proteína PCSK9 que se sintetiza en el hígado y se une al receptor hepático de cLDL (LDL-R). El complejo PCSK9-LDLR se internaliza por endocitosis en la célula y el LDL-R se degrada en los lisosomas con la consiguiente disminución del número de receptores disponibles en la superficie

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jtunon@fjd.es](mailto:jtunon@fjd.es) (J. Tuñón-Fernández).

<https://doi.org/10.1016/j.carcor.2018.03.001>

1889-898X/© 2018 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

del hepatocito, llevando a un aumento de los niveles plasmáticos de cLDL. De acuerdo con esto, en los años siguientes se observó que las personas con mutaciones hiperfuncionantes de PCSK9 tenían niveles más altos de cLDL, mientras que los sujetos que tenían una pérdida de función de PCSK9 tenían niveles de cLDL más bajos, y un riesgo CV inferior al del resto de la población<sup>1</sup>.

### ¿Cómo ha sido el desarrollo farmacológico de los inhibidores de la proteína convertasa de subtilisina/kexina tipo 9?

La industria farmacéutica buscó estrategias farmacológicas que inhibieran el efecto de PCSK9. Finalmente, se consiguió sintetizar anticuerpos monoclonales anti-PCSK9, que eran moléculas selectivas, seguras y con una vida media larga. En 2009 se utilizaron por primera vez estos anticuerpos en ratones y monos, demostrándose que se unían a PCSK9 y se duplicaba la concentración de LDL-R en sangre, reduciéndose los niveles de cLDL un 36-80%<sup>2</sup>.

En 2010 se utilizaron por primera vez estos anticuerpos en humanos. Se aleatorizó a 72 sujetos sanos a recibir dichos fármacos (por vía subcutánea o intravenosa) o placebo. Ningún sujeto tuvo que suspender el fármaco por la aparición de eventos adversos y además redujo los niveles de cLDL frente a placebo.

### ¿Cuáles son los efectos sobre el perfil lipídico de estos fármacos?

Estos fármacos disminuyen las concentraciones de cLDL un 50-70%, reducen el colesterol total, el colesterol no ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y los triglicéridos. Además, aumentan las concentraciones de HDL y de apolipoproteína A1, su principal componente. Finalmente, también reducen un 25-30% las concentraciones de lipoproteína (a), que tiene efecto protrombótico y oxidativo<sup>3</sup>.

### ¿Qué fármacos están comercializados en la actualidad?

En principio se desarrollaron 3 fármacos: bococizumab (Pfizer), alirocumab (Sanofi) y evolocumab (Amgen). En 2016 bococizumab fue dado de baja por demostrarse niveles altos de inmunogenicidad, que hacía que se desarrollaran anticuerpos en su contra, disminuyendo su efecto hipolipemiente y registrándose también tasas más elevadas de reacciones adversas en el sitio de inyección. Bococizumab es el único de los 3 fármacos que es un anticuerpo monoclonal humanizado, conteniendo solo un 90% de material humano y siendo el resto murino. No es esperable que este problema ocurra con el alirocumab y evolocumab, ya que son 100% humanos y tras años de desarrollo no se ha demostrado tal efecto.

### ¿Han demostrado los inhibidores de la proteína convertasa de subtilisina/kexina tipo 9 algún beneficio en la reducción de eventos cardiovasculares?

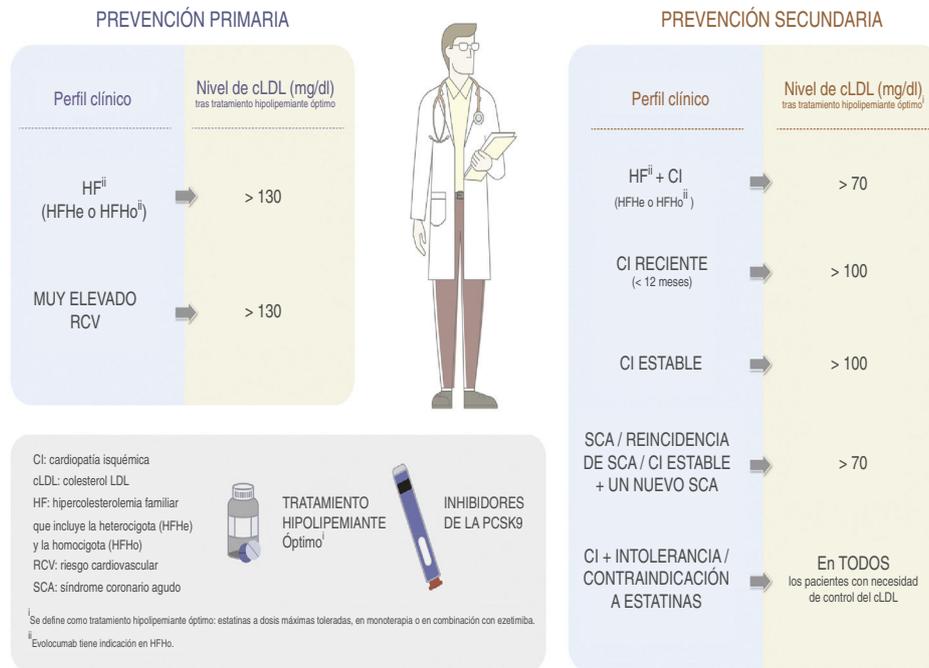
En 2015 se publicaron 2 estudios que demostraban por primera vez la reducción de eventos CV. El estudio Open-Label Study of Long-term Evaluation Against LDL-C (OSLER) incluyó a 4.465 pacientes que recibieron evolocumab o no tratamiento. Además de disminuir los niveles de cLDL en un 61%, un análisis exploratorio preespecificado en el diseño del estudio, confirmó la reducción de la tasa de eventos CV al año. El estudio Long-term Safety and Tolerability of Alirocumab in High Cardiovascular Risk Patients with Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled with Their Lipid Modifying Therapy (ODYSSEY LONG TERM) incluyó a 2.341 pacientes aleatorizados a recibir alirocumab o placebo y un análisis *post hoc* confirmó que la tasa de eventos CV mayores era inferior en el grupo de alirocumab.

No obstante, estos estudios no nos permitían extraer conclusiones sólidas en cuanto al efecto de los iPCSK9 sobre el pronóstico CV dado que el número de eventos era limitado y se trataba de análisis exploratorios. En 2017 el estudio Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk (FOURIER) demostró de modo consistente que los iPCSK9 reducían la incidencia de eventos CV<sup>4</sup>. Se incluyó a 27.564 pacientes con alto riesgo CV (que habían tenido un infarto agudo de miocardio [IAM], un accidente cerebrovascular agudo [ACVA] no hemorrágico o enfermedad vascular periférica [EVP]) con cifras de cLDL >70 mg/dl a pesar de tratamiento hipolipemiente óptimo. Se aleatorizaron para recibir evolocumab 140 mg/2 semanas o 420 mg/4 semanas vs. placebo. Tras un seguimiento de 2,2 años, el grupo de evolocumab alcanzó un cLDL medio de 30 mg/dl con una reducción del 15% de la tasa del evento primario (combinación de muerte CV, IAM, ACVA, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria), y del 20% del objetivo secundario (muerte CV, IAM o ACV). Aunque este estudio estaba diseñado para cumplir un seguimiento de 4 años, se alcanzó el número de eventos primarios antes de lo previsto, lo cual hizo finalizar el estudio de manera precoz.

Respecto a la evidencia actual de alirocumab, se publicó en 2016 un análisis de 10 ensayos clínicos aleatorizados fase III del programa ODYSSEY<sup>5</sup>, que incluía a 4.974 pacientes con enfermedad CV o HF con cLDL >70 mg/dl aleatorizados a recibir alirocumab vs. placebo, con un seguimiento entre 24 y 104 semanas. La disminución del riesgo de eventos CV mayores se mantenía en los pacientes con cifras de cLDL <50 mg/dl. Por cada descenso de 39 mg/dl de cLDL había una reducción del riesgo de eventos CV del 24%, sin atenuación del beneficio en los pacientes con niveles más bajos. Estos hallazgos son similares a los demostrados en estudios con estatinas. No obstante, los datos extraídos de este análisis han de interpretarse con cautela dado que hubo solo 104 eventos CV, el seguimiento es limitado y se trata de un análisis *post hoc*.

En 2018, tendremos los resultados del estudio Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome

Perfiles de PACIENTES DE ELEVADO RCV PRIORITARIOS en el empleo de los inhibidores de la PCSK9 en el ámbito de la enfermedad coronaria



**Figura 1 – Recomendaciones de la Sociedad Española de Cardiología para el empleo de los inhibidores PCSK9. Publicado con permiso. Fuente original: Anguita Sánchez M, Castro Conde A, Cordero Fort A, et al. Necesidades no cubiertas con el tratamiento hipolipemiante oral: documento de posición de la Sociedad Española de Cardiología. Rev Esp Cardiol. 2016;69(11):1083-1087.**

During Treatment With Alirocumab (ODYSSEY OUTCOMES), en el que se incluyó a pacientes que habían tenido un evento coronario agudo en los 12 meses previos que tenían cifras de LDL >70 mg/dl, apolipoproteína B100 (ApoB) >80 mg/dl o colesterol no HDL >100 mg/dl pese a recibir estatinas de alta intensidad. Fueron aleatorizados a alirocumab 75 o 150 mg/2 semanas o placebo. El objetivo primario es el combinado de muerte coronaria, IAM, ictus o ingreso por angina inestable. Sus resultados nos permitirán conocer si los iPCSK9 son también útiles tras un síndrome coronario agudo. Aunque en esta situación el riesgo de nuevos eventos es especialmente alto, el efecto del iPCSK9 podría verse atenuado porque en estos pacientes el tratamiento con estatinas es habitualmente más intensivo que en la fase crónica, en la que estaban los pacientes del FOURIER. De hecho, en el estudio ODYSSEY el 89,5% de los pacientes recibía estatinas de alta intensidad frente al 69,2% del FOURIER. Es más, el tratamiento con estatinas requerido para el OYSSEY era al menos atorvastatina 40 o rosuvastatina 20 mg, mientras que en el FOURIER bastaba con atorvastatina de 20 mg o su equivalente.

### ¿Qué efectos adversos tienen estos fármacos? ¿Son seguros?

Siempre ha existido temor a que un descenso marcado del cLDL pudiera asociarse a efectos secundarios. Sin embargo,

hay estudios que demuestran que determinadas tribus indígenas, por su estilo de vida, tienen cLDL muy bajo sin consecuencias adversas y presentan menos ECV. Además, hay familias con cLDL muy bajo como consecuencia de mutaciones de PCSK9 con pérdida de función, sin enfermedades asociadas.

En cuanto a niveles bajos de cLDL inducidos por fármacos, en 2005 se publicó un subestudio del The Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis In Myocardial Infarction 22 (PROVE-IT TIMI 22) que analizó la seguridad de 1.825 pacientes tratados con atorvastatina 80 mg en función de los niveles de cLDL. Se observó que los pacientes que alcanzaban cLDL < 40 mg/dl tenían menos ECV que el resto, sin incremento de los efectos adversos.

Un análisis secundario preespecificado del estudio FOURIER evaluó la eficacia y la seguridad de evolocumab cuando se alcanzaban concentraciones muy bajas de cLDL. Se analizó a 25.982 pacientes y se confirmó que el riesgo de alcanzar el objetivo principal y el secundario era cada vez más bajo conforme se reducían los niveles de cLDL, no existiendo asociación con acontecimientos adversos. Un análisis *post hoc* de los pacientes con cLDL < 10 mg/dl e incluso < 15 mg/dl mostró resultados similares.

Los datos sobre la seguridad de alirocumab en pacientes con cLDL muy bajo son similares. Se analizaron 14 ensayos clínicos del programa ODYSSEY incluyendo a 1.153 pacien-

tes que tenían al menos 2 determinaciones consecutivas de cLDL < 25 mg/dl e incluso < 15 mg/dl, y con un seguimiento de más de 2 años. Únicamente hubo una mayor tasa de cataratas en los pacientes con cLDL < 25 mg/dl, sin evidencia de ningún otro efecto adverso.

La seguridad cognitiva ha sido uno de los potenciales efectos secundarios más debatido de estos fármacos. En 2016 un metaanálisis indicaba que los iPCSK9 se asociaban a un ligero aumento de la incidencia de trastornos neurocognitivos, aunque la tasa de eventos fue baja (< 1%) y no había relación con los niveles de cLDL alcanzados. Para resolver este tema se ha publicado recientemente el estudio Evaluating PCSK9 Binding Antibody Influence on Cognitive Health in High Cardiovascular Risk Subjects Study (EBBINGHAUS), en el que se analizó a 1.204 pacientes del estudio FOURIER, con un seguimiento de 19 meses. No hubo diferencias entre los grupos de evolocumab y placebo en los test cognitivos, por lo que actualmente podemos decir que no existe relación entre el deterioro cognitivo y el uso de iPCSK9, si bien precisamos resultados a largo plazo para confirmar esta afirmación.

En cuanto a otros efectos adversos, la tasa de reacciones adversas leves en el punto de inyección ha sido < 5%, sin efecto acumulativo, y en comparación con el tratamiento con estatinas, no hay diferencias en la tasa de mialgias, alteraciones de las enzimas hepáticas, incidencia de diabetes mellitus o ictus hemorrágico.

Por todo esto podemos concluir que los datos disponibles actualmente indican que los iPCSK9 son fármacos seguros con una baja tasa de reacciones adversas.

---

### ¿Qué pacientes se benefician en el momento actual de ser tratados con un inhibidor de la proteína convertasa de subtilisina/kexina tipo 9?

En las recomendaciones que se está haciendo sobre el uso de iPCSK9 parece estar pesando el coste económico de estos fármacos, ya que sería esperable que, al menos, se indicaran para obtener los objetivos marcados en las guías de práctica clínica. Es más, dado que los pacientes tratados con evolocumab en el estudio FOURIER alcanzaban niveles de LDL de 30 mg/dl asociados a una menor incidencia de ECV, parecería lógico incluso proponer unos objetivos más bajos de cLDL, especialmente en pacientes con síndromes coronarios agudos recidivantes pese

a correcto tratamiento o con enfermedad coronaria extensa. Posiblemente el estudio ODYSSEY pueda inclinar la balanza en este sentido si los resultados son, como esperamos, positivos. Mientras tanto, entendemos que lo mejor es acogerse a las indicaciones publicadas por la Sociedad Española de Cardiología, que se reflejan en la [figura 1](#).

---

### Conclusión

Los iPCSK9 son una estrategia muy atractiva en el momento actual para disminuir de manera muy segura y eficaz los niveles de cLDL, y para modificar el pronóstico a medio y largo plazo de los pacientes con ECV e HF. Es de esperar que en cuanto haya más información disponible, su uso se extienda aún más de lo indicado actualmente para el beneficio CV de nuestros pacientes.

---

### Conflicto de intereses

AM Pello y A. Aceña: investigadores del estudio ODYSSEY OUTCOMES. J Tuñón: Coordinador Nacional del estudio ODYSSEY OUTCOMES; charlas para Sanofi y Amgen; asesorías científicas para Sanofi y Pfizer.

---

### BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006;354:1264–72.
2. Chan JCY, Piper DE, Cao Q, et al. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106:9820–5.
3. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, et al. Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): A pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1278–88.
4. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713–22.
5. Ray KK, Ginsberg HN, Davidson MH, et al. Reductions in atherogenic lipids and major cardiovascular events. *Clinical perspective. Circulation.* 2016;134:1931–43.