



Sociedad
Espanola de
Arteriosclerosis

CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



CONCLUSIONES

Anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 y prevención cardiovascular

X. Pintó

Unidad de Lípidos y Prevención Cardiovascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Fipec, Idibell, Universidad de Barcelona, CiberObn

Entre todos los fármacos hipolipemiantes de uso clínico, los anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 (Ac anti-PCSK9) son los que tienen un mayor efecto hipocolesterolíante, con descensos del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) que superan el 60%. Estos agentes tienen además otras acciones diferenciadas sobre el metabolismo lipídico, en particular la disminución de la lipoproteína(a), que supera el 25%. Aun así, lo más destacable es que en el estudio FOURIER² evolocumab ha disminuido la incidencia de enfermedad cardiovascular (ECV) aterotrombótica en los pacientes con antecedentes isquémicos y que además presentaban otros factores de riesgo cardiovascular. Asimismo, se ha demostrado que evolocumab induce la regresión de las placas de ateroma coronarias³ en la mayoría de los pacientes tratados con este fármaco, según los datos aportados por el estudio GLAGOV.

A raíz de estas observaciones puede afirmarse que los Ac anti-PCSK9 son uno de los avances terapéuticos frente a la ECV de mayor relevancia entre los ocurridos en las últimas décadas. Con ellos se abre una nueva perspectiva terapéutica en la lucha frente a la que sigue siendo la principal causa de mortalidad en la población mundial.

Los resultados de los estudios GLAGOV y FOURIER reafirman la hipótesis lipídica de la aterosclerosis⁴ y consolidan el concepto de que el colesterol es la materia prima fundamental en el origen de este trastorno y de sus complicaciones isquémicas. El colesterol es, más que un factor de riesgo, un factor causal de la enfermedad ateromatosa⁵.

Otro aspecto clave de los Ac anti-PCSK9 es su seguridad. Salvo las reacciones locales en el lugar de la inyección, que en el estudio con mayor tamaño muestral y mayor tiempo de seguimiento concluido hasta la actualidad, el FOURIER, afectó a un 2,1% de los pacientes tratados con el Ac anti-PCSK9 y a un 1,6% de los tratados con placebo, la incidencia de otros efectos secundarios fue similar con ambos tratamientos². En el estudio FOURIER y en un subestudio de este dirigido a valorar en detalle la aparición de posibles efectos neurocognitivos, que habían sido postulados a partir de los datos de los estudios OSLER⁶, ODYSSEY⁷ y EBBINGHAUS⁸, se descartó que el tratamiento con evolocumab se asociara a dichos efectos. La ausencia de efectos negativos sobre las funciones cognitivas es particularmente relevante debido a que existe una preocupación expresada desde hace décadas sobre la posible relación entre los descensos muy acusados del colesterol y la alteración de la fisiología cerebral⁹. Los datos del estudio FOURIER, en el que los pacientes alcanzaron un valor promedio de cLDL de 30 mg/dl, van en contra de dicho planteamiento, si bien es necesario un seguimiento a más largo plazo para poder afirmar de forma concluyente que estos descensos tan acusados son seguros desde el punto de vista neurocognitivo, ya que la mediana de seguimiento del FOURIER fue de poco más de 2 años.

Los datos de los estudios GLAGOV y FOURIER refuerzan y amplían el concepto de que cuanto mayor es el descenso del cLDL alcanzado, mayor es la posibilidad de regresión de las placas de ateroma coronarias y mayor el efecto preventivo

Correo electrónico: xpinto@bellvitgehospital.cat

obtenido frente a la ECV^{10,11}. La relación entre la disminución de colesterol y el efecto preventivo frente a la ECV es lineal, directa y continua, y no hay un valor umbral de colesterol y de cLDL por debajo del cual el efecto preventivo deje de producirse. Este concepto ya había sido demostrado en los ensayos previos con estatinas y con otros fármacos hipolipemiantes, pero no con valores de cLDL < 50 mg/dl¹². En un análisis *post-hoc* de los datos del estudio GLAGOV, la disminución del volumen de las placas de ateroma mantuvo una relación lineal con el cLDL hasta valores de 20 mg/dl, sin que se observara una mayor incidencia de efectos adversos con estas concentraciones de cLDL.

Otro aspecto destacable a partir de los ensayos descritos en la presente monografía es que la relación entre el descenso del colesterol con Ac anti-PCSK9 y la disminución de la ECV está en la línea de lo observado con las estatinas y con otros fármacos hipolipemiantes. En un reciente metaanálisis con más de 300.000 participantes en 49 ensayos clínicos, se calculó una disminución del riesgo relativo de episodios mayores de ECV de 0,77 por cada 38,7 mg/dl (1 mmol/l) de descenso del cLDL para las estatinas y en una magnitud similar para la dieta, la ezetimiba y las resinas¹³. Se trata de una relación similar en cuanto al efecto preventivo obtenido entre los fármacos que actúan mediante una regulación al alza de los receptores de las LDL.

Los resultados de los estudios GLAGOV y FOURIER reafirman la necesidad de que en el tratamiento de la hipercolesterolemia se mantengan unos objetivos de cLDL y van en contra de la actuación denominada “*fire and forget*”, es decir “dispara y olvida”. Dicha actuación consiste en tratar con una estatina de potencia ajustada al grado de riesgo del paciente, sin tener en cuenta los valores de cLDL iniciales ni los obtenidos con el tratamiento¹⁴. Dichos resultados también hacen necesario reconsiderar los objetivos del cLDL en los pacientes de mayor riesgo cardiovascular. En este sentido, como describe López Miranda en este número monográfico¹¹, la American Association of Clinical Endocrinologists y el American College of Endocrinology han emitido unas recomendaciones para el tratamiento de la dislipemia y la prevención de la arteriosclerosis, fijando unos objetivos de cLDL más estrictos para los pacientes de mayor riesgo cardiovascular¹⁵, que definen como de *riesgo extremo*, una nueva categoría no contemplada en otras guías de prevención cardiovascular previas.

Ahora sabemos que evolocumab tiene efectos muy favorables sobre el metabolismo lipídico, pero, y lo que es más importante, induce la regresión de las placas de ateroma coronarias y previene las complicaciones isquémicas de la arteriosclerosis. Ello ha justificado la cobertura del coste del tratamiento con Ac anti-PCSK9 por las instituciones sanitarias. Sin embargo, dado su elevado coste y que se trata de tratamientos a largo plazo y que el colectivo de pacientes que podrían beneficiarse de estos puede ser muy amplio, es necesario ceñir estrechamente sus indicaciones a los casos en los que presumiblemente vaya a obtenerse un mayor beneficio clínico y en los que el coste de la prevención se adecúe a los recursos económicos disponibles. Las recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis sobre el uso de los Ac anti-PCSK9 constituyen un documento de referencia a tal efecto¹⁶.

En 2018 se darán a conocer los resultados de un segundo ensayo clínico a gran escala de prevención cardiovascular con un Ac anti-PCSK9, el alirocumab, denominado ODYSSEY

OUTCOMES. En dicho estudio se han incluido 18.000 pacientes con un episodio coronario agudo reciente (NCT01663402). Junto a los resultados del estudio FOURIER, el ODYSSEY OUTCOMES permitirá definir, de forma fehaciente y con una alta calidad de la evidencia, el lugar de estos agentes en el tratamiento de la hipercolesterolemia y la prevención de las complicaciones isquémicas de la arteriosclerosis en los pacientes de alto riesgo cardiovascular.

En el futuro inmediato, va a ser de gran interés valorar qué datos clínicos y biológicos de los pacientes se asocian al grado de beneficio obtenido con estos fármacos y así orientar quiénes pueden beneficiarse en mayor o menor medida de su utilización. En este sentido, sería de gran interés conocer las características de los pacientes que, a pesar de ser tratados con evolocumab y de mantener unas bajas concentraciones de cLDL, han presentado progresión de la arteriosclerosis o recurrencias isquémicas y qué factores se relacionan con esta evolución clínica. También habrá que analizar la seguridad de los Ac anti-PCSK9 a más largo plazo en todos los pacientes y en los que alcanzan concentraciones extremas de cLDL.

Los datos de los estudios descritos en la presente monografía dan contenido a un importante capítulo de la historia de la proteína PCSK9. Su inhibición disminuye el colesterol, induce la regresión de las placas de ateroma y previene la ECV. Estamos en el inicio de lo que con toda probabilidad va a ser una larga e intensa historia. Se está progresando a paso rápido en el conocimiento de la fisiología de PCSK9, de sus efectos fisiológicos más allá del receptor LDL y de los potenciales efectos pleiotrópicos de su inhibición¹⁷, al tiempo que se están desarrollando nuevos agentes, distintos de los anticuerpos monoclonales para inhibir su función¹⁸. La etapa de la proteína PCSK9 en el largo camino de la relación entre el colesterol y la ECV ha comenzado.

Financiación

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

Conflicto de intereses

El autor declara haber realizado ponencias para Amgen, Esteve, Ferrer, Lacer, Merck, Mylan, Rubió y Sanofi, y asesoría para Akcea, Amgen, Danone, Rubió y Sanofi.

Bibliografía

1. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2015;163:40-51.
2. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017;376:1713-22.
3. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJP, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: The GLAGOV randomized clinical trial. JAMA. 2016;316:2373-84.

4. Badimon L. Fisiopatología de la pared arterial y papel del colesterol en el origen y progresión de la placa de ateroma. *Clin Invest Arterioscler.* 2017;29 Supl 1:4-8.
5. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144. [Epub ahead of print].
6. 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.
7. 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.
8. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Schneider J, Wang H, et al. EBBINGHAUS Investigators. Design and rationale of the EBBINGHAUS trial: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to assess the effect of evolocumab on cognitive function in patients with clinically evident cardiovascular disease and receiving statin background lipid-lowering therapy-A cognitive study of patients enrolled in the FOURIER trial. *Clin Cardiol.* 2017;40:59-65.
9. Olsson AG, Angelin B, Assmann G, Binder CJ, Björkhem I, Cedazo-Minguez A, et al. Can LDL cholesterol be too low? Possible risks of extremely low levels. *J Intern Med.* 2017. doi: 10.1111/joim.12614. [Epub ahead of print].
10. Guijarro C. ¿Puede regresar la arteriosclerosis mediante la disminución extrema del colesterol? Respuestas a partir del estudio GLAGOV. *Clin Invest Arterioscler.* 2017;29 Supl 1:9-15.
11. López Miranda J. Nuevos escenarios en el manejo del riesgo cardiovascular mediante el bloqueo de PCSK9 con evolocumab. Las evidencias del estudio FOURIER. *Clin Invest Arterioscler.* 2017;29 Supl 1:16-23.
12. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372:2387-97.
13. Silverman MG, Ference BA, Kyungah I, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions. *JAMA.* 2016;316:1289-97.
14. Ray KK, Kastelein JJ, Boekholdt SM, Nicholls SJ, Khaw KT, Ballantyne CM, et al. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. *Eur Heart J.* 2014;35:960-8.
15. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract.* 2017;23 Suppl 2:1-87.
16. Masana L, Ascaso JF, Civeira F, Pedro-Botet J, Valdivielso P, Guijarro C, et al; Sociedad Española de Arteriosclerosis. Consensus document of the Spanish Society of Arteriosclerosis on indications of inhibitors of PCSK9. *Clin Investig Arterioscler.* 2016;28:164-5.
17. Glerup S, Schulz R, Laufs U, Schlüter KD. Physiological and therapeutic regulation of PCSK9 activity in cardiovascular disease. *Basic Res Cardiol.* 2017;112:32.
18. Pedro-Botet J, Pintó X. An updated overview of the high intensity lipid lowering therapy in high cardiovascular risk patients. *Clin Investig Arterioscler.* 2016;28:19-30.