

Inhibidores de la PCSK9: una nueva era en el control del riesgo cardiovascular

Dra. Natalia Miranda

Resumen

Las estatinas constituyen aún la pieza fundamental para el manejo del riesgo cardiovascular. Utilizadas en dosis de alta intensidad logran reducciones de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) de 50%-60%.

Sin embargo, en pacientes con hipercolesterolemia severa, las estatinas solas o asociadas a ezetimibe pueden no ser suficientes para alcanzar los objetivos de descenso de C-LDL. Tal es el caso de las dislipemias genéticas como la hipercolesterolemia familiar. Lo mismo ocurre en pacientes con intolerancia total o parcial a estatinas, en los que se requiere de alternativas farmacológicas modernas que permitan reducir el riesgo cardiovascular elevado. En este escenario, los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9, se han convertido en una piedra angular para lograr no solo una reducción jamás antes vista del C-LDL, sino también del riesgo cardiovascular. La nueva evidencia posiciona a estos fármacos en un lugar de privilegio, siendo eficaces y bien tolerados, con el costo como principal limitante, a pesar de su marcado descenso en los últimos años.

Palabras clave: INHIBIDORES DE PCSK9
HIPERLIPOPROTEINEMIA TIPO II
INTOLERANCIA A ESTATINAS
RIESGO CARDIOVASCULAR

PCSK9 inhibitors: a new era in the control of cardiovascular risk

Summary

Statins are still the fundamental piece for cardiovascular risk management. Used in doses of high intensity achieve reductions in cholesterol associated with low density lipoproteins of 50%-60%.

However, in patients with severe hypercholesterolemia, statins alone or associated with ezetimibe may not be sufficient to achieve cholesterol associated with low density lipoproteins decrease targets. Such is the case of genetic dyslipidemias as familial hypercholesterolemia. Also in patients with total or partial statin intolerance, a modern pharmacological alternative is required to reduce high cardiovascular risk. In this scenario, proprotein convertase subtilisin kexin type 9 inhibitors have become a cornerstone to achieve not only a reduction never seen before of cholesterol associated with low density lipoproteins levels, but also of cardiovascular risk. These drugs are in a privilege position due to the new evidence, being effective and well tolerated, with cost as its main limitation despite its marked decline in recent years.

Key words: PCSK9 INHIBITORS
HYPERLIPOPROTEINEMIA TYPE II
STATIN INTOLERANCE
CARDIOVASCULAR RISK

Inibidores da PCSK9: uma nova era no controle do risco cardiovascular

Resumo

As estatinas ainda são a peça fundamental da gestão de risco cardiovascular. Utilizada em dose de alta intensidade atinge reduções associadas com colesterol da lipoproteína de baixa densidade de 50%-60%.

No entanto em pacientes com hipercolesterolemia grave, estatinas, sozinhas ou associadas a ezetimiba podem não ser

Universidad Católica del Uruguay. Montevideo, Uruguay.

Correspondencia: Dra. Natalia Miranda. Correo electrónico: natalia.miranda@ucu.com

La autora declara no tener conflictos de intereses.

Recibido Ago 22, 2019; aceptado Set 17, 2019.

suficientes para alcanzar los objetivos de reducción de colesterol de la lipoproteína de baja densidad. Tal es el caso de las dislipidemias genéticas como la hipercolesterolemia familiar. O también ocurre en pacientes con intolerancia total o parcial de las estatinas, que exige modernas alternativas farmacológicas que permitan reducir el riesgo cardiovascular alto. En este panorama, los inhibidores de la pro-proteína convertasa subtilisina kexina tipo 9, se tornaron una piedra angular para alcanzar no solo una reducción en el colesterol de la lipoproteína de baja densidad, sino de riesgo cardiovascular. Nuevas pruebas colocan estas drogas en un lugar de privilegio, para ser eficaces y bien toleradas, con el costo como su principal limitante a pesar de su gran declinó en los últimos años.

Palabras clave: INIBIDORES DE PCSK9
HIPERLIPOPROTEINEMIA TIPO II
INTOLERANCIA A ESTATINA
RIESGO CARDIOVASCULAR

Introducción

Las estatinas continúan siendo los fármacos de elección para la reducción del riesgo cardiovascular (RCV) y el tratamiento de la mayoría de las dislipidemias.

De acuerdo al estudio CTT (Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators), cada 39 mg/dl de reducción de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), se reduce el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (MACE, por su sigla en inglés, Mayor Adverse Cardiovascular Events)⁽¹⁾.

Aún no se ha establecido un límite inferior por debajo del cual una reducción adicional del C-LDL deje de incrementar el beneficio. En pacientes con alto o muy alto RCV, están indicadas dosis de estatinas de moderada-alta intensidad. En muchos casos éstas no son bien toleradas o no son suficientes para alcanzar el objetivo de C-LDL planteado⁽²⁾.

Previo a la era de los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (i-PCSK9), solo ezetimibe asociado a estatinas había logrado demostrar su eficacia no solo en reducir los niveles plasmáticos de C-LDL, sino también los eventos cardiovasculares, de acuerdo a los resultados del estudio recientemente publicado IMPROVE-IT⁽³⁾. La asociación con otros hipolipemiantes como fenofibrato o niacina no mostró beneficios, y con niacina se observaron inclusive efectos adversos.

De este modo los i-PCSK9 se convierten en una terapia innovadora eficaz y segura para el manejo del RCV en un número no menor de pacientes.

Rol de la PCSK9 en la regulación homeostática del colesterol

El receptor de C-LDL (R-LDL) es responsable del *clearance* de la mayoría de las lipoproteínas (LP) ricas en apolipoproteína B (apo B). Cada partícula de C-LDL se une al R-LDL en la superficie del hepatocito y el complejo es internalizado vía endocitosis^(4,5).

En ausencia de PCSK9, la partícula de C-LDL se escinde del R-LDL y es degradada a nivel lisosomal.

En cambio, el R-LDL, intacto, es reincorporado a la superficie del hepatocito para continuar realizando el *clearance* de C-LDL y otras LP ricas en apo B. Este reciclaje del R-LDL ocurre unas 150 veces al día.

La presencia de PCSK9 altera este proceso con un impacto directo sobre el *clearance* y, por lo tanto, los niveles de C-LDL circulante. La unión de PCSK9 al complejo C-LDL/R-LDL determina que el C-LDL y el R-LDL no puedan escindirse, de modo tal que el complejo C-LDL/R-LDL/PCSK9 ingresa al lisosoma y es completamente degradado^(6,7). Como resultado, se reduce de forma marcada el número de R-LDL en la superficie hepática, con el consecuente incremento de los niveles plasmáticos de C-LDL.

En la figura 1 se esquematizan los principales aspectos de la regulación homeostática del colesterol.

Variación de los niveles de PCSK9

Los niveles de PCSK9 varían interindividualmente en más de 100 veces. Existe, además, un ritmo circadiano con variaciones de PCSK9 circulante a lo largo del día.

Se han observado niveles superiores en:

- Adultos mayores
- Mujeres
- Etapa posmenopáusica
- Índice de masa corporal elevado
- Personas con niveles elevados de C-LDL
- Personas con niveles elevados de triglicéridos (TG)
- Hiperinsulinemia
- Glucemia de ayuno alterada o diabetes
- Niveles de proteína C reactiva elevados

Interacción de PCSK9 con la síntesis de colesterol

Ante la inhibición de la síntesis de colesterol, por ejemplo en respuesta al uso de estatinas, se produce una regulación en más de la síntesis de R-LDL y de

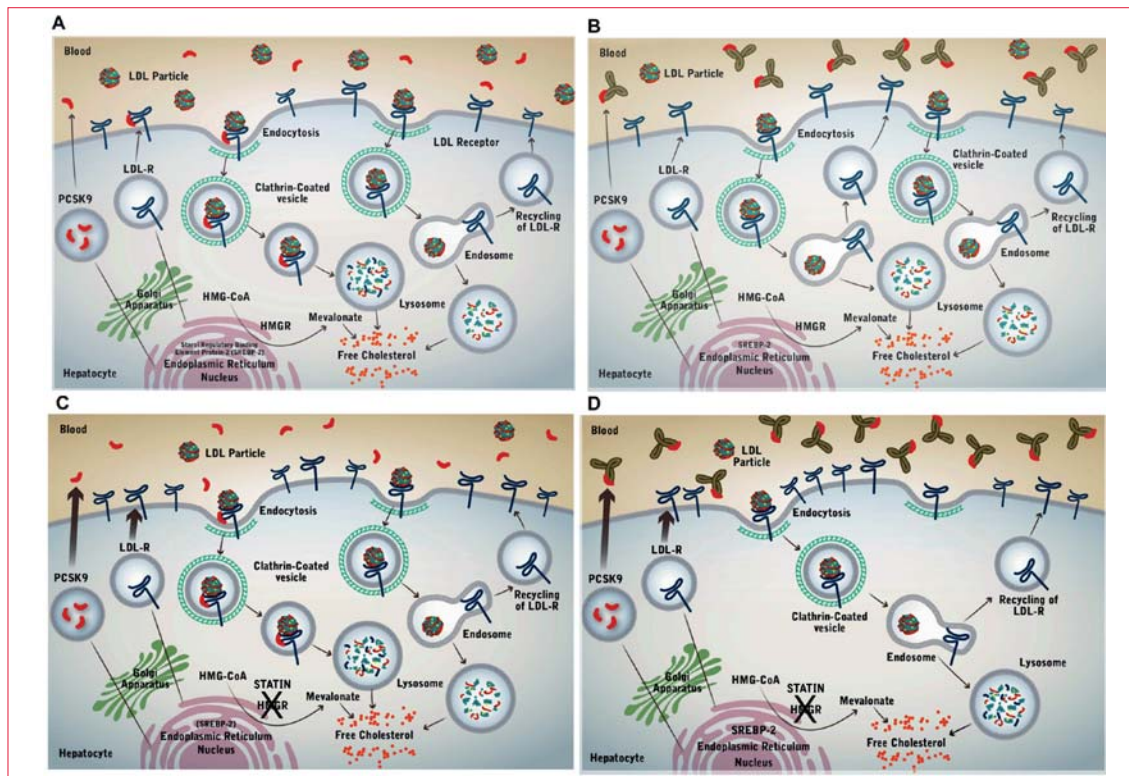


Figura 1. A) Relación dinámica entre PCSK9, R-LDL y C-LDL en pacientes sin hipolipemiantes. B) Impacto de i-PCSK9 en relación dinámica entre PCSK9, R-LDL y C-LDL en pacientes sin otros hipolipemiantes. C) Relación dinámica entre PCSK9, R-LDL y C-LDL en pacientes bajo estatinas. D) Impacto de i-PCSK9 sobre la relación dinámica entre PCSK9, R-LDL y C-LDL en pacientes bajo estatinas.

Reproducida con autorización de McKenney JM⁽⁵⁾.

HMGCoA: 3-hidroxi 3 metilglutaril coenzima A reductasa; LDL: lipoproteínas de baja densidad; C-LDL: colesterol asociado a LDL; R-LDL: receptor de LDL.

la transcripción de PCSK9, en vistas a restaurar la reserva de colesterol (figura 1C)⁽⁵⁾.

Diferentes estudios han objetivado el incremento de los niveles de PCSK9 tanto con atorvastatina como con rosuvastatina, siendo mayor el incremento cuanto mayor es la dosis indicada. Al comparar un grupo control sin hipolipemiantes versus pacientes bajo tratamiento con estatinas se objetivó un incremento de 45% de los niveles de PCSK9 y de 77% cuando se asocian estatinas y ezetimibe⁽⁸⁾.

Mutaciones de PCSK9 y riesgo cardiovascular

Es, en efecto, del estudio de personas con mutaciones de pérdida o ganancia de función del gen que codifica la PCSK9, que se generaron las primeras hipótesis acerca de su implicancia en la homeostasis del colesterol.

En las mutaciones con ganancia de función de PCSK9 se produce hipercolesterolemia, con valores extremadamente altos de C-LDL, como es el caso de

la hipercolesterolemia familiar (HF), que se asocia a muerte cardiovascular prematura⁽⁹⁾.

Por el contrario, en mutaciones con pérdida de función de la PCSK9, la consecuencia es la hipocolésterolemia, con niveles promedio de C-LDL que oscilan en 20 mg/dl, y que conllevan reducción de MACE y longevidad.

En un metaanálisis que incluyó a más de 66.000 pacientes con la mutación específica de pérdida de función de PCSK9 R46L, ésta se asoció con una reducción de C-LDL de 12%, que se tradujo en una disminución de 18% en el riesgo de cardiopatía isquémica. Además, probablemente debido a la larga exposición a niveles bajos de C-LDL, la reducción del riesgo de ECV fue muy marcada, 88%.

La población con mutación homocigota de pérdida de función de PCSK9 muestra, en estudios clínicos, C-LDL entre 14-16 mg/dl. A pesar de que existió preocupación acerca del posible incremento de accidente cerebrovascular (ACV) hemorrágico, cáncer, hipertensión, disfunción neurocognitiva o reproductiva con niveles tan bajos de C-LDL, esta población se mantiene saludable, lo cual sugiere que la in-

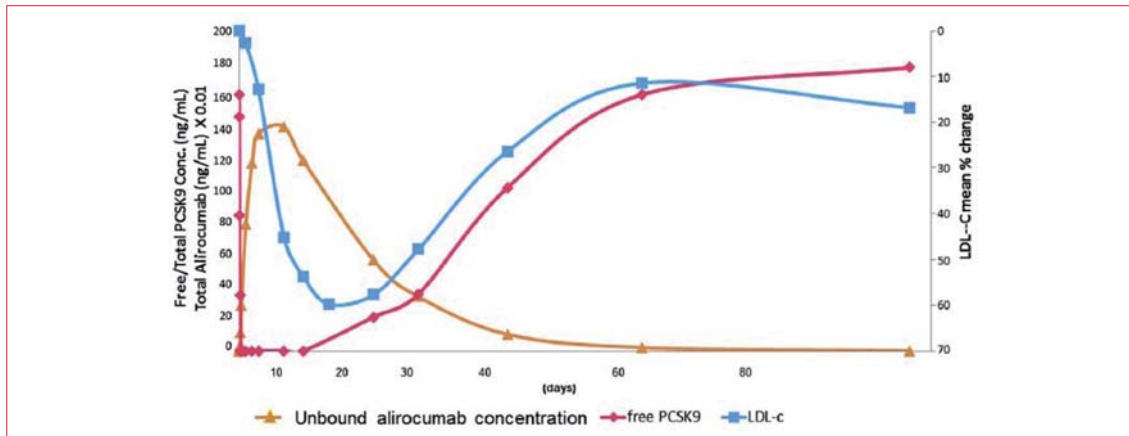


Figura 2. Relación dinámica entre PCSK9 libre, concentración de alirocumab, C-LDL luego de alirocumab subcutáneo. Reproducida con autorización de McKenney JM⁽⁵⁾.

Unbound alirocumab concentration: concentración de alirocumab libre; LDL-c: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; free PCSK9: PCSK9 libre; PCSK9 Conc.: concentración de PCSK9; LDL-C mean % change: % medio de modificación de C-LDL.

hibición de PCSK9 *per se* no se asocia a efectos adversos significativos⁽⁴⁾.

Inhibidores de la PCSK9

Resulta lógico, tras comprender el rol de esta proteína en el metabolismo lipídico, el interés en diseñar fármacos que tengan como diana terapéutica la PCSK9. El desarrollo de los i-PCSK9 comenzó hace algo más de diez años. Se trata de anticuerpos monoclonales que se unen a la PCSK9 circulante en plasma, evitando su unión al R-LDL.

Al día de hoy, dos i-PCSK9 se encuentran aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) desde el año 2015:

1. Alirocumab: *Praluent*.
2. Evolocumab: *Repatha*.

Un tercer i-PCSK9, bococizumab, fue discontinuado en 2016 dada la alta tasa de atenuación de su efecto vinculado a inmunogenicidad. Esto se adjudicó a que se trataba de un anticuerpo humanizado y no completamente humano, a diferencia de alirocumab o evolocumab. Por la misma causa también se observaron reacciones en el sitio de punción en una alta proporción de pacientes.

Farmacocinética

Tras la inyección subcutánea de 150 mg de alirocumab, este aparece en plasma en minutos, alcanzando su concentración máxima en siete días, tras lo cual se produce un descenso gradual.

Los niveles de PCSK9 comienzan a descender en minutos tras la administración de alirocumab, alcanzando niveles próximos a 0 al final del primer

día. La supresión completa persiste por aproximadamente diez días.

Los niveles de C-LDL comienzan a descender un día después de la administración de estos anticuerpos, alcanzando los niveles plasmáticos mínimos a los 14 días, ascendiendo progresivamente luego de este período. Esta cinética determina que el tiempo óptimo para repetir la dosis sea a los 14 días. Si no se administra una nueva dosis, los niveles plasmáticos de C-LDL vuelven a su punto de origen en aproximadamente 60 días (figura 2)⁽⁵⁾.

En la tabla 1 se resumen las principales diferencias farmacocinéticas entre alirocumab y evolocumab.

Efectos de los inhibidores PCSK9 sobre las fracciones lipídicas

Tanto alirocumab como evolocumab determinan reducciones marcadas en los niveles plasmáticos de C-LDL. En la tabla 2 se describen los porcentajes de descenso de C-LDL con ambos fármacos de acuerdo a la dosis y frecuencia de administración.

Diversos estudios sugieren que los i-PCSK9 reducen los niveles de las LP ricas en TG. Esto es debido a que el *clearance* de estas LP se encuentra a cargo también del R-LDL. Por el contrario, se ha observado que en pacientes con mutaciones con ganancia de función de PCSK9, la concentración de LP ricas en TG, portadoras de apo B100, se encuentran al menos tres veces aumentadas. Sin embargo, al observar el perfil lipídico estándar los niveles de TG se reducen discretamente con los i-PCSK9, aproximadamente 15%, similar al efecto que producen las estatinas.

Tabla 1. Diferencias farmacocinéticas entre alirocumab y evolocumab.

	<i>Alirocumab</i>	<i>Evolocumab</i>
Nombre comercial	Praluent®	Repatha®
Sponsor	Sanofi/Regeneron	Amgen/AstraZeneca
Dosis	75-150 mg sc c/2 semanas	140-420 mg sc/mes
Vida media	17-20 días	11-17 días
Efecto máximo	4-8 horas	4 horas
Estado estable	4-6 semanas	Luego de 12 semanas

sc: subcutáneo.

Tabla 2. Comparación del porcentaje de reducción de C-LDL luego de 12 semanas de alirocumab versus evolocumab.

<i>Alirocumab (Praluent)</i>	% ↓ C-LDL	% ↓ C-LDL	<i>Evolocumab (Repatha)</i>
100 mg sc c/2 semanas	59	60	105 mg sc c/2 semanas
150 mg sc c/2 semanas	67	66	140 mg sc c/2 semanas
150 mg sc c/4 semanas	37	42	280 mg sc c/4 semanas
150 mg sc c/4 semanas	43	50	280 mg sc c/4 semanas
		50	420 mg sc c/4 semanas

Modificado de McKenney JM⁽⁵⁾.

C-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad, sc: subcutáneo.

Los estudios en humanos no han podido demostrar que los i-PCSK9 determinen una reducción en la producción de LP de muy baja densidad (VLDL), ricas en TG, es decir, que el descenso en la concentración de TG se debería exclusivamente al aumento de su *clearance*⁽¹⁰⁾.

Los cambios que se producen en la concentración de colesterol asociado a LP de alta densidad (C-HDL) y de apo A1 con la administración de i-PCSK9 son similares a los observados con estatinas, un incremento modesto, próximo a 10%.

Si bien la regulación de producción y el *clearance* de LP(a) son poco conocidos, existe clara evidencia del poder proaterogénico y protrombótico de esta LP rica en apo B, cuyos niveles circulantes se encuentran genéticamente determinados. De acuerdo con Nordestgaard⁽¹¹⁾, más del 30% de la población presenta niveles elevados de LP(a), y hasta el momento ningún fármaco ha demostrado una reducción que se acompañe de disminución de MACE. Llamativamente, el uso de i-PCSK9 determina una reducción de 25%-30% de los niveles de LP(a). Si bien el primer planteo es que este descenso se deba a un incremento de su *clearance*, a través de la sobreexpresión del R-LDL, la unión de la LP(a)

al R-LDL es débil, y el porcentaje de descenso es aproximadamente la mitad del producido en el C-LDL. Los argumentos previos, entre otros, sugieren que debe existir un mecanismo diferente al *clearance* por el R-LDL que justifique este descenso. Aún no se encuentran disponibles estudios que demuestren que la reducción de LP(a) determinada por los i-PCSK9, se asocie a una reducción de MACE.

Indicaciones de inhibidores de PCSK9

En la actualidad existen tres grupos de pacientes que se benefician del uso de i-PCSK9.

1. Pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) establecida que no alcanzan los objetivos de tratamiento.
2. Pacientes con HF o hipercolesterolemia severa.
3. Pacientes con muy alto RCV e intolerancia a las estatinas.

Existe evidencia a favor en cada uno de los tres grupos que se analizará de forma breve a continuación.

Tabla 3. Recomendaciones de National Lipid Association 2017 para tratamiento con i-PCSK9.

<i>ECVA establecida</i>
1. Considerar i-PCSK9 particularmente si presenta FR adicionales, en tratamiento con máximas dosis toleradas de estatinas +/- ezetimibe y C-LDL ≥ 70 mg/dl o C-No HDL ≥ 100 mg/dl.
2. Considerar i-PCSK9 para reducción adicional de C-LDL en pacientes con ECVA establecida progresiva bajo tratamiento con máximas dosis toleradas de estatinas +/- ezetimibe y C-LDL ≥ 70 mg/dl o C-No HDL ≥ 100 mg/dl.
<i>C-LDL ≥ 190 mg/dl (incluye HF e hipercolesterolemia poligénica)</i>
3a. Considerar i-PCSK9 para reducción adicional de C-LDL en pacientes de 40-79 años y C-LDL previo a tratamiento ≥ 190 mg/dl, FR de ECVA no controlados, u otro marcador de riesgo adicional, y C-LDL ≥ 100 mg/dl o C-No HDL ≥ 130 mg/dl bajo tratamiento con máximas dosis toleradas de estatinas +/- ezetimibe.
3b. Confirmación genética de HF bajo tratamiento con máximas dosis toleradas de estatinas +/- ezetimibe y C-LDL ≥ 70 mg/dl o C-No HDL ≥ 100 mg/dl.
3c. Reducción adicional de C-LDL en pacientes de 18-39 años con C-LDL pretratamiento ≥ 190 mg/dl, y presencia ya sea de FR de ECVA no controlados, marcadores de riesgo adicional, o confirmación genética de HF, bajo tratamiento con máximas dosis toleradas de estatinas +/- ezetimibe y C-LDL ≥ 100 mg/dl o C-No HDL ≥ 130 mg/dl.
3d. Reducción adicional de C-LDL con HFHo confirmada, ya sea de genotipo desconocido o por defecto conocido del R-LDL, bajo tratamiento con máximas dosis toleradas de estatinas +/- ezetimibe y C-LDL ≥ 70 mg/dl o C-No HDL ≥ 100 mg/dl.
<i>Muy alto RCV e intolerancia a estatinas</i>
Reducción adicional de C-LDL en muy alto RCV que cumple definición de intolerancia a estatinas y requiere descenso adicional del colesterol aterogénico.
Modificado de Orringer CE y col ⁽¹³⁾ . ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; i-PCSK9: inhibidor de PCSK9; C-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; C-No HDL: colesterol no asociado a lipoproteínas de alta densidad; FR: factor de riesgo; HF: hipercolesterolemia familiar; HFHo: hipercolesterolemia familiar homocigota.

Las guías de la National Lipid Association (NLA) del año 2015⁽¹²⁾ definieron las indicaciones de los i-PCSK9 y fueron revisadas en 2017 en base a la nueva evidencia disponible⁽¹³⁾. En la tabla 3 se esquematizan las indicaciones de la NLA 2017, que no difieren demasiado de las guías europeas (tabla 4)⁽¹⁴⁾.

Estudios de evidencia que justifican la indicación de inhibidores de PCSK9

En pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida

El primer gran estudio con i-PCSK9 que analizó los eventos cardiovasculares fue el FOURIER⁽¹⁵⁾. En este estudio controlado, doble ciego, se randomizaron más de 27.000 pacientes con ECVA establecida y C-LDL ≥ 70 mg/dl, bajo tratamiento con dosis máximas toleradas de estatinas, a evolocumab versus placebo. El objetivo primario compuesto fue mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio (IM), ACV no fatal, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria. El objetivo secundario fue mortalidad cardiovascular, IM o ACV no fatal (MACE). La media de seguimiento fue de 2,2 años, con media de edad de 63 años. A las 48 semanas se

observó una reducción de C-LCL de 59%, con una media al inicio de 92 mg/dl versus 30 mg/dl al final del estudio ($p < 0,001$). La reducción del desenlace primario en la rama evolocumab fue estadísticamente significativa, 9,8% versus 11,3% (reducción de 15%, $p < 0,001$). El desenlace secundario se redujo en 20% con una p también estadísticamente significativa. El número necesario a tratar para prevenir un evento en dos años, fue 67. No se modificó, sin embargo, la mortalidad total ni cardiovascular.

El estudio ODYSSEY, ensayo multicéntrico aleatorizado, doble ciego, evalúa desenlaces cardiovasculares luego de un síndrome coronario agudo (SCA [IM o angina inestable]) y C-LDL ≥ 70 mg/dl, o C-No HDL ≥ 100 mg/dl⁽¹⁶⁾. Se randomizaron los pacientes tratados con dosis máximas toleradas de estatinas a dos ramas, alirocumab 75-150 mg sc cada dos semanas o placebo sc cada dos semanas, con un seguimiento de 2,8 años. Se incluyeron más de 18.500 pacientes; el desenlace primario fue el combinado de muerte cardiovascular, IM no fatal, ACV isquémico fatal y no fatal, y hospitalización por angina inestable. Como resultados, el desenlace primario se redujo 15%. La mortalidad total se redujo de forma significativa en la rama alirocumab ($p = 0,026$). Alirocumab redujo también el IM no fa-

Tabla 4. Grupos para considerar el inicio de inhibidores de PCSK9 (ESC/EAS).

- ECVA establecida con C-LDL elevado a pesar de máximas dosis toleradas de estatinas +/- ezetimibe, y los considerados en alto riesgo con pronóstico adverso.
- ECVA establecida y muy alto riesgo, con intolerancia a las estatinas a las dosis apropiadas (de al menos tres estatinas) y que persisten con C-LDL elevado.
- HF sin ECVA establecida, con alto o muy alto RCV y C-LDL muy alto a pesar de dosis máximas toleradas de estatinas + ezetimibe.

Modificado de Landmesser Ulf y col⁽¹⁴⁾.

ESC: European Society of Cardiology; EAS: European Atherosclerosis Society; i-PCSK9: inhibidores PCSK9; ECVA: enfermedad cardiovascular ateromatosa; C-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; RCV: riesgo cardiovascular; HF: hipercolesterolemia familiar.

Tabla 5. Características de ensayos controlados randomizados incluidos en el metaanálisis.

	<i>Publicación (año)</i>	<i>Tipo</i>	<i>Número pacientes</i>	<i>Análisis por grupos</i>	<i>Seguimiento (semanas)</i>	<i>Intolerancia a estatinas</i>
DESCARTES	2014	Fase 3	901	Placebo / i-PCSK9	52	No
GAUSS	2012	Fase 2	94	Ezetimibe / i-PCSK9 / Ezetimibe + i-PCSK9	12	Sí
GAUSS 2	2014	Fase 3	307	Ezetimibe / i-PCSK9	12	Sí
LAPLACE-TIMI-57	2012	Fase 2	313	Placebo / i-PCSK9	12	No
LAPLACE 2	2014	Fase 3	1.897	Placebo / Ezetimibe / i-PCSK9	12	No
McKenney	2012	Fase 2	92	Placebo / i-PCSK9	20	No
MENDEL	2012	Fase 2	225	Placebo / Ezetimibe / i-PCSK9	12	No
MENDEL 2	2014	Fase 3	613	Placebo / Ezetimibe / i-PCSK9	12	No
ODYSSEY COMBO I	2015	Fase 3	316	Placebo / i-PCSK9	52	No
ODYSSEY COMBO II	2015	Fase 3	720	Placebo / i-PCSK9	52	No
ODYSSEY LONG TERM	2015	Fase 3	2.341	Placebo / i-PCSK9	78	No
ODYSSEY MONO	2014	Fase 3	103	Ezetimibe / i-PCSK9	32	No
OSLER 2	2015	Abierto	4.465	Placebo / i-PCSK9	48	Incluido
RUTHERFORD	2012	Fase 2	112	Placebo / i-PCSK9	12	No
RUTHERFORD 2	2015	Fase 3	331	Placebo / i-PCSK9	12	No
Stein	2012	Fase 2	46	Placebo / i-PCSK9	20	No
YUKUAWA	2014	Fase 2	207	Placebo / i-PCSK9	12	No

Modificado de Lipinski MJ y col⁽¹⁸⁾.
i-PCSK9: inhibidor PCSK9.

tal, el ACV y la angina inestable. Si bien se observó una tendencia a la reducción en la mortalidad cardiovascular, esta no alcanzó significación estadística.

Este es el segundo estudio que confirma una reducción significativa de eventos cardiovasculares con el uso de i-PCSK9 en pacientes con cardiopatía isquémica tratados con dosis máximas toleradas de estatinas. Valida a estos fármacos como tratamiento eficaz y seguro para el manejo del RCV en pacientes con ECVA establecida, siendo su costo la principal limitante. En este sentido, se analizó que la me-

jor relación costo/beneficio se obtiene cuando se parte de C-LDL > 100 mg/dl⁽¹⁷⁾.

En pacientes con hipercolesterolemia familiar o hipercolesterolemia severa

Existe un gran cúmulo de evidencia que muestra un claro beneficio de los i-PCSK9 en hipercolesterolemias primarias.

En un metaanálisis publicado en 2016 se incluyeron 17 ensayos clínicos controlados randomizados que compararon a los i-PCSK9 con otros hipolipe-

miantes en pacientes con hipercolesterolemia primaria. Se incluyeron más de 13.000 pacientes, randomizando a cuatro ramas: i-PCSK9, placebo, ezetimibe, i-PCSK9 + ezetimibe⁽¹⁸⁾. La media de edad fue de 59 ± 10 años, 52% fueron hombres, 34% con enfermedad coronaria. La media de C-LDL fue de 122 ± 36 mg/dl.

Los i-PCSK9 redujeron de forma significativa el C-LDL, 57% al compararlo con placebo y 31% al hacerlo con ezetimibe ($p < 0,001$). La mortalidad por todas las causas se redujo de forma significativa ($p = 0,01$ OR 0,43). Sin embargo, se evidenció un incremento en la incidencia de efectos adversos neurocognitivos (OR 2,34). En la tabla 5 se esquematizan los estudios incluidos y sus características principales.

En pacientes con intolerancia a estatinas

En pacientes con intolerancia total o parcial a las estatinas, se requieren alternativas terapéuticas. Se recuerda que del total de 20%-30% de pacientes en los que se plantea intolerancia, solo 5%-6% son realmente intolerantes una vez cumplidos los pasos diagnósticos adecuados⁽¹⁹⁾.

Si bien el ezetimibe puede ser una alternativa válida en los casos en que el C-LDL está cercano a la meta, los i-PCSK9 constituyen la mejor opción cuando se requieren descensos mayores.

En el estudio Gauss-2⁽²⁰⁾ se randomizaron 331 pacientes con intolerancia a estatinas por síntomas musculares, 30% de los cuales pudo recibir alguna estatina a mínimas dosis. Se randomizaron a ezetimibe o i-PCSK9 (evolcumab 140 mg sc cada dos semanas o 420 mg cada mes). Los resultados mostraron una reducción de 56% y 53% de los niveles de C-LDL con los planes de i-PCSK9 versus 18% y 15% en las ramas asignadas a ezetimibe. La discontinuación del tratamiento debida a efectos adversos fue solo de 8% en la rama evolcumab versus 13% con ezetimibe.

En el estudio ODYSSEY ALTERNATIVE⁽²¹⁾ se evaluaron 314 pacientes con intolerancia a estatinas. Se asignaron a alirocumab 75 mg dos veces por semana, ezetimibe 10 mg o atorvastatina 20 mg diarios. Luego de 24 semanas de seguimiento, el 42% de los pacientes versus el 4% en la rama ezetimibe, habían logrado alcanzar sus objetivos de C-LDL de acuerdo a su RCV. En los pacientes asignados a alirocumab se reportaron síntomas músculo-esqueléticos en el 33% versus 41% con ezetimibe, y 46% con atorvastatina.

Efectos adversos de los inhibidores PCSK9

En el estudio ODYSSEY ALTERNATIVE⁽²¹⁾, se analizaron los efectos adversos (EAs) de alirocu-

mab, ezetimibe y atorvastatina. Alirocumab fue bien tolerado, con menores tasas de síntomas musculares asociados a estatinas (SAMS) comparado con estatinas, con una p estadísticamente significativa y una tendencia a menores SAMS que en el grupo ezetimibe. Los EAs totales, y los responsables de discontinuación, no evidenciaron diferencias estadísticamente significativas⁽²¹⁾.

Dos grandes estudios con los principales i-PCSK9, ODYSSEY LONG TERM⁽²²⁾ con alirocumab y OSLER⁽²³⁾ con evolcumab, aportan más evidencia acerca de su seguridad. Ambos anticuerpos monoclonales se compararon con placebo o tratamiento estándar respectivamente. Tanto la elevación de transaminasas hepáticas, SAMS o diabetes incidental no muestran incremento significativo en los grupos con i-PCSK9.

Los efectos vinculados al sitio de punción ocurren generalmente entre el 2% y 5% de los casos, siendo estos porcentajes levemente superiores a los observados en los grupos placebo. El eritema se describe en 40% de los casos, y dolor, enrojecimiento, edema e induración, se registran en porcentajes próximos a 20%⁽⁵⁾. Se destaca que estas reacciones son leves, episódicas y autolimitadas.

En la tabla 6 se observan los principales efectos adversos observados en estos estudios^(22,23).

Conclusiones

Los i-PCSK9 son anticuerpos monoclonales que al unirse a la PCSK9 permiten descender los niveles de C-LDL a valores antes jamás sospechados. Esto es posible gracias a la recuperación del reciclaje del R-LDL a la superficie del hepatocito, lo cual mejora el *clearance* de todas las LP aterogénicas ricas en apo B, entre ellas el C-LDL. Su potencia y su seguridad los ha convertido en una excelente alternativa para el manejo de pacientes con hipercolesterolemia severa o intolerancia a estatinas, así como en pacientes con ECVA establecida. En este último grupo los i-PCSK9 no solo han demostrado alcanzar los objetivos de C-LDL, sino que la evidencia disponible permite afirmar que reducen el riesgo de MACE.

Previo a la aparición de estas nuevas drogas no existía alternativa eficaz para el manejo del RCV en estos grupos de pacientes. Si bien el costo es aún una barrera a nivel mundial, la tendencia es a un descenso del mismo, lo que permitirá ampliar las indicaciones.

Tabla 6. Efectos adversos de los inhibidores de la PCSK9.

Efecto adverso (EA)	OSLER ⁽²³⁾ n = 4.465 Seguimiento: 48 semanas		ODYSSEY LONG TERM ⁽²²⁾ n = 2.338 Seguimiento: 78 semanas	
	TS	Evolocumab 420 mg sc / mes + TS	Placebo	Alirocumab 150 mg sc cada dos semanas
Cualquier EA %	65	69	83	81
EA serios %	7,5	7,5	20	19
EA que motivan discontinuación %		2,4	5,8	7,2
EA de interés %:				
Mialgias	2,9	3,0	2,9	5,4
Sitio punción	SD	4,3	4,2	5,9
Neurocognitivos	0,3	0,9	0,5	1,2
Transaminasas x 3	1,2	1,0	2,1	1,8
CK ≥ x 5	1,1	0,6	4,9	3,7

Modificado de McKenney y col⁽⁵⁾.

TS: tratamiento estándar; sc: subcutáneo; SD: sin dato; CK: creatin kinasa.

Natalia Miranda, <https://orcid.org/0000-0002-9470-6711>

Bibliografía

- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators.** The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380(9841):581-90. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60367-5
- Boekholdt S, Hovingh G, Mora S, Arsenault B, Amarencu P, Pedersen T, et al.** Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(5):485-94. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.615
- Cannon C.** IMPROVE-IT Trial: a comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes. En: *AHA Scientific Sessions*. Chicago, Illinois. November 15-19, 2014. Disponible en: https://professional.heart.org/idc/groups/ahamh-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_469669.pdf. [Consulta: 30 Jul 2019].
- Joseph L, Robinson J.** Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (pcsk9) inhibition and the future of lipid lowering therapy. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015; 58(1):19-31. doi: 10.1016/j.pcad.2015.04.004
- McKenney J.** Understanding PCSK9 and anti-PCSK9 therapies. *J Clin Lipidol*. 2015; 9(2): 170- 86. doi: 10.1016/j.jacl.2015.01.001
- Horton J, Cohen J, Hobbs H.** Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. *Trends Biochem Sci*. 2007; 32(2):71-7. doi: 10.1016/j.tibs.2006.12.008
- Seidah N, Prat A.** The biology and therapeutic targeting of the proprotein convertases. *Nat Rev Drug Discov*. 2012; 11(5):367-83.
- 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(1):140-9. doi: 10.1194/jlr.M900273-JLR200
- Lambert G.** Unravelling the functional significance of PCSK9. *Curr Opin Lipidol*. 2007; 18(3):304-9.
- Shapiro M, Tavori H, Fazio S.** PCSK9: from basic science discoveries to clinical trials. *Circ Res*. 2018; 122(10):1420-38. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311227
- Nordestgaard B, Chapman M, Humphries S, Ginsberg H, Masana L, Descamps O, et al.** Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013; 34(45):3478-90a. doi: 10.1093/eurheartj/eh273
- Jacobson T, Maki K, Orringer C, Jones P, Kris-Etherton P, Sikand G, et al.** National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 2. *J Clin Lipidol*. 2015; 9(6 Suppl):S1-122.e1. doi: 10.1016/j.jacl.2015.09.002

13. **Orringer C, Jacobson T, Saseen J, Brown A, Gotto A, Ross J, et al.** Update on the use of PCSK9 inhibitors in adults: Recommendations from an Expert Panel of the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2017; 11(4):880-90. doi: 10.1016/j.jacl.2017.05.001
14. **Landmesser U, Chapman M, Stock J, Amarenco P, Belch J, Borén J, et al.** 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J.* 2018; 39(14):1131-43. doi: 10.1093/eurheartj/ehx549
15. **Sabatine M, Giugliano R, Keech A, Honarpour N, Wiviott S, Murphy SA, et al.** Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017; 376(18):1713-22. doi: 10.1056/NEJMoa1615664
16. **Schwartz G, Steg P, Szarek M, Bhatt D, Bittner V, Diaz R, et al.** Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018; 379(22):2097-2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174
17. **Robinson J, Jayanna M, Brown A, Aspry K, Orringer C, Gill E, et al.** Enhancing the value of PCSK9 monoclonal antibodies by identifying patients most likely to benefit: a consensus statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2019; 13(4):525-537. doi: 10.1016/j.jacl.2019.05.005
18. **Lipinski M, Benedetto U, Escarcega R, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker N, 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.* 2016; 37(6):536-45. doi: 10.1093/eurheartj/ehv563
19. **Mancini G, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, et al.** Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *Can J Cardiol.* 2016; 32(7 Suppl):S35-65. doi: 10.1016/j.cjca.2016.01.003
20. **Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson R, Watts G, et al.** Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(23):2541-8. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.019
21. **Moriarty P, Thompson P, Cannon C, Guyton J, Bergeron J, Zieve F, 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(6):758-769. doi: 10.1016/j.jacl.2015.08.006
22. **Robinson J, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al.** Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015; 372(16):1489-99. doi: 10.1056/NEJMoa1501031
23. **Sabatine M, Giugliano R, Wiviott S, Raal F, Blom D, Robinson J, et al.** Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015; 372(16):1500-9. doi: 10.1056/NEJMoa1500858