Editions medikline®

SAFETY

Coordinadores:

Dr. J. Ramón González Juanatey
Dr. Luis Masana Marín

SANOFI

Praluent®
alirocumab

Praluent

Autores

Pedro Valdivielso Felices

Servicio de Medicina Interna
Unidad de Lípidos
Hospital Virgen de la Victoria. Málaga

Fernando Civeira, Victoria Marco-Benedí y Estíbaliz Jarauta

Unidad Clínica y de Investigación en Lípidos y Arteriosclerosis
Hospital Universitario Miguel Servet
Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón)
CIBERCV
Universidad de Zaragoza. Zaragoza

José Tuñón Fernández[1,2,3,4], Miguel Orejas Orejas[1,4] y Antonio Piñero Lozano[1,4]

[1]Servicio de Cardiología
Fundación Jiménez Díaz. Madrid
[2]Laboratorio de Patología Vascular
Fundación Jiménez Díaz. Madrid
[3]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV). Madrid
[4]Universidad Autónoma de Madrid. Madrid

José Luis Díaz Díaz

Unidad de Lípidos y Riesgo Cardiovascular
Servicio de Medicina Interna
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. La Coruña

Regina Dalmau González-Gallarza

Servicio de Cardiología
Hospital Universitario la Paz. Madrid
Universidad Autónoma de Madrid

Editions medikline®

Travessera de gracia 83
08006 Barcelona
España

Inscrita en el Registro Mercantil de Barcelona, Tomo 47578, Folio 211, Hoja B-556144, Inscripción 1era. · Medikline Editions Barcelona, S.L.

Praluent

Índice

Prefacio
Dr. José Ramón González Juanatey y Dr. Luis Masana Marín

01

Artículo de Revisión · pág.4
Efectos de alirocumab sobre el perfil lipídico. Más allá del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad
Dr. Pedro Valdivielso Felices (Málaga)

Caso Clínico · pág.11
Dr. Pedro Valdivielso Felices (Málaga)

02

Artículo de Revisión · pág.14
Efectos de alirocumab sobre el perfil lipídico en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota
Alirocumab en la hipercolesterolemia familiar
Dr. Fernando Civeira, Dra. Victoria Marco-Benedí y Dra. Estíbaliz Jarauta (Zaragoza)

Caso Clínico · pág.25
Dr. Fernando Civeira, Dra. Victoria Marco-Benedí y Dra. Estíbaliz Jarauta (Zaragoza)

03

Artículo de Revisión · pág.28
Reducción del riesgo cardiovascular y no cardiovascular con alirocumab
Dr. José Tuñón Fernández, Dr. Miguel Orejas Orejas y Dr. Antonio Piñero Lozano (Madrid)

Caso Clínico · pág.35
Dr. José Tuñón Fernández, Dr. Miguel Orejas Orejas y Dr. Antonio Piñero Lozano (Madrid)

04

Artículo de Revisión · pág.37
Seguridad de alirocumab: de los ensayos al mundo real
Dr. José Luís Díaz Díaz (La Coruña)

Caso Clínico · pág.48
Dr. José Luís Díaz Díaz (La Coruña)

05

Artículo de Revisión · pág.52
Recomendaciones de las guías de práctica clínica y marco de financiación para la indicación de alirocumab
Dra. Regina Dalmau González-Gallarza (Madrid)

Caso Clínico · pág.63
Dra. Regina Dalmau González-Gallarza (Madrid)

01

Artículo de Revisión

Efectos de alirocumab sobre el perfil lipídico. Más allá del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad.

Pedro Valdivielso Felices
Servicio de Medicina Interna
Unidad de Lípidos
Hospital Virgen de la Victoria
Málaga
E-mail: valdivielso@uma.es

1. Introducción

La proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) ejerce su acción principal a nivel de los hepatocitos, donde es sintetizada, inhibiendo la reincorporación del receptor de lipoproteína de baja densidad (rLDL) a la superficie celular y, por tanto, influyendo sobremanera en los niveles del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Además, la PCSK9 es una proteína circulante y es expresada en otros tejidos, donde tiene potenciales efectos sobre la propia pared arterial, el intestino, el páncreas, los riñones y el cerebro[1]. En la tabla 1 se resumen los principales efectos de la proteína PCSK9.

Alirocumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra PCSK9, ha demostrado de forma consistente evitar eventos cardiovasculares coronarios, arteriales periféricos y cerebrovasculares cuando se administra a pacientes hipercolesterolémicos de alto riesgo tras un síndrome coronario agudo[2]. Es indudable que el beneficio cardiovascular está relacionado con la reducción intensa de los niveles del cLDL, la partícula lipoproteica causal en la génesis de la arteroesclerosis.

Además, alirocumab tiene efectos directos o indirectos sobre otras partículas lipoproteicas o biomarcadores que tradicionalmente se han asociado con beneficio en términos clínicos, los cuales se muestran a continuación.

Tabla 1. Efectos y expresión de PCSK9 en diversos órganos

Órgano	Expresión y función
Hígado	Induce degradación del rLDL
Cerebro	Relacionada con neurogénesis y apoptosis neuronal
Pared vascular	Reduce la expresión del rLDL en macrófagos Induce infiltración por monocitos Ly6Chigh Promueve lesión inflamatoria (ratón apoE –/–)
Intestino	Induce degradación del rLDL en enterocitos Regula la lipemia posprandial (ratones)
Páncreas	PCSK9 se expresa en células δ Ratones *knock-out* para PCSK9 muestran secreción insulínica y son intolerantes a la glucosa

Adaptado de Norata, et al.[1]

2. Trombosis

La activación plaquetaria está estrechamente vinculada con la formación del trombo y el desarrollo del síndrome coronario agudo. En estudios *in vitro* se ha podido observar que la adición de PCSK9 a un plasma rico en plaquetas es capaz de elevar de forma muy significativa la agregación plaquetaria en respuesta a dosis bajas de adrenalina[3]. Más recientemente, se ha podido demostrar que alirocumab es capaz de reducir de forma significativa la actividad agregante de plaquetas *in vivo* cuando se agrega a pacientes hipercolesterolémicos que vienen siendo tratados con estatinas y aspirina, lo que pudiera contribuir a la reducción de eventos cardiovasculares del fármaco[4].

En pacientes coronarios estables demostrado por angiografía se ha descrito que los niveles de fibrinógeno y PCSK9 circulantes estaban positivamente asociados[5], lo que hizo pensar en alguna influencia en sus niveles con los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9). Sin embargo, el tratamiento con iPCSK9 no fue seguido de reducción de los niveles de fibrinógeno ni de dímero-D[6].

3. Inflamación

La inflamación sistémica, al igual que la que se genera en la placa de ateroma y contribuye a la vulnerabilidad de la placa, está asociada con un mayor riesgo cardiovascular. Existen varios estudios, recopilados recientemente, en los que se muestra que la PCSK9 está asociada en estudios epidemiológicos con los leucocitos y la proteína C-reactiva ultrasensible (PCRus), así como con el propio estímulo de PCSK9 sobre el grado de inflamación de la placa de ateroma, en modelos animales[7]. Pese a ello, no existen datos de que alirocumab u otros iPCSK9 como evolocumab o bococizumab posean propiedades antiinflamatorias. Un buen ejemplo de ello es el efecto sobre la PCRus.

La proteína C-reactiva, medida por métodos sensibles que permiten cuantificarla a niveles bajos, < 3 mg/l (PCRus), ha demostrado identificar a pacientes con mayor riesgo vascular independientemente de los niveles de cLDL. La hipótesis subyacente es que los pacientes con PCRus elevada expresan la inflamación de bajo grado que sucede en las placas de ateroma y señalan a sujetos de mayor riesgo. Además, desde el estudio JUPITER, efectuado en sujetos aparentemente sanos pero con niveles elevados de PCRus, la rosuvastatina redujo significativamente la incidencia de episodios cardiovasculares mayores[8], lo que sugiere que un mecanismo adicional al de la reducción del cLDL podría jugar un papel en la prevención cardiovascular. Más recientemente, en el ensayo CANTOS, en el que se administró un anticuerpo monoclonal contra la interleucina 1ß (IL-1ß) (canakinumab) en más de 10.000 pacientes de alto riesgo cardiovascular por haber sufrido un síndrome coronario agudo y tener una PCRus elevada (> 2 mg/l), se mostró que este fármaco redujo la incidencia de eventos cardiovasculares independientemente de los niveles de cLDL[9]. Otros fármacos que reducen la inflamación, como el metotrexato, son incapaces de reducir los niveles de IL-1ß y la PCRus, y no han mostrado reducir eventos cardiovasculares en un ensayo frente a placebo[10]. En conjunto, estas evidencias permiten admitir que la reducción del componente inflamatorio que acompaña a los pacientes de alto riesgo vascular puede suponer un beneficio añadido a la reducción del cLDL.

Alirocumab produce una marcada reducción del 62%[11] cLDL y, consecuentemente, de eventos cardiovasculares mayores, sin apenas modificar los niveles de PCRus[12]. Esta ausencia de efecto sobre la PCRus es común a los iPCSK9 como clase terapéutica. Los resultados del estudio EQUATOR, ensayo doble ciego y aleatorizado de fase II, mostraron a las 24 semanas que el tratamiento no modificó significativamente los niveles de la PCRus ni de las citocinas proinflamatorias como la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral α en pacientes de alto riesgo por presentar cardiopatía coronaria establecida[13].

Ello permite especular con que el mecanismo de acción de alirocumab es periférico, en el sentido que bloquea las moléculas PCSK9 circulantes, sin tener efectos sobre las propias células hepáticas, el lugar donde se genera la síntesis de la proteína C-reactiva como reactante de fase aguda. Alirocumab también afecta al crecimiento de la placa e impide la acumulación de colesterol en ella, al menos teóricamente. Este efecto debería reducir el bajo grado de inflamación que acompaña a las placas vulnerables, caracterizadas por un mayor componente inflamatorio.

4. Partículas aterogénicas, triglicéridos y lipoproteínas de alta densidad

Por su mecanismo de acción, alirocumab tiene un efecto modesto sobre otras partículas lipoproteicas más allá de las LDL o de la lipoproteína (a) [Lp(a)]. En un ensayo de fase III frente a placebo en más de 2.300 pacientes de alto riesgo vascular, alirocumab produjo cambios del –17% en los niveles de triglicéridos y del +4,6% en los del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) respecto a placebo[14], lo que claramente contrasta con los –61, –51 y –54% del cLDL, colesterol no HDL y apolipoproteína B, respectivamente.

Algunos subgrupos de pacientes de alto o muy alto riesgo suelen mostrar una dislipemia mixta, caracterizada por elevación del cLDL y los triglicéridos, y descensos más o menos acusados del cHDL; nos referimos en concreto a la dislipemia diabética.

En el ensayo ODYSSEY-DM-DYSLIPIDEMIA se comparó la eficacia y la seguridad de 75 mg de alirocumab (con la posibilidad de escalar a la dosis de 150 mg) cada 14 días en pacientes con diabetes tipo 2, dislipemia mixta y tratados con máximas dosis toleradas de estatinas que no habían alcanzado objetivos terapéuticos. Los pacientes fueron segregados en el grupo de placebo en aquellos tratados con cuidados generales (sin otros hipolipemiantes), ezetimiba, fenofibrato, ácidos grasos omega-3 o ácido nicotínico. Como cabía esperar debido a su mecanismo de acción, en el grupo de alirocumab se redujeron las partículas aterogénicas, como colesterol no HDL (–32,5%), cLDL (–43%), apolipoproteína B (–32%) y partículas de LDL (–33%) en comparación con el resto de grupos comparadores. Es interesante resaltar que en un 63% de los sujetos tratados con alirocumab no se precisó titular la dosis de 75 a 150 mg. Alirocumab no tuvo efectos significativos sobre los niveles de la hemoglobina glucosilada[15].

Alirocumab a la dosis de 150 mg cada 14 días durante 24 semanas ha mostrado ser efectivo en reducir el cLDL (–62 vs. –60%) y el colesterol no HDL (–49 vs. –42%) en pacientes con diabetes tipo 2, tanto si padecen hiperlipemia mixta como si no. La reducción de triglicéridos fue de –17 versus –11,2% y el aumento del cHDL fue de +4 versus 1%, ambos no significativos[16].

Finalmente, en un análisis conjunto de 10 ensayos en fase III con alirocumab se analizó el papel de la concentración de triglicéridos en la consecución de objetivos y, muy especialmente en el del colesterol no HDL. Los sujetos fueron separados en cuartilos según sus niveles de triglicéridos séricos. Si bien el colesterol no HDL descendió de forma significativa en todos los sujetos, independientemente de los niveles de triglicéridos, aquellos en los cuartilos superiores tuvieron menor probabilidad de alcanzar dicho objetivo, lo que llevó a los autores a concluir en la necesidad de nuevos tratamientos dirigidos a las vías que regulan los triglicéridos[17].

5. Lipoproteína (a)

La Lp(a) es una lipoproteína compuesta por la unión de una apolipoproteína B con una molécula de apolipoproteínas a [apo (a)]. La distribución en la población de la Lp(a) es heterogénea y clásicamente sesgada hacia valores bajos, lo cual se debe a las distintas isoformas de apo (a); cuanto más larga es (repeticiones de Kringle IV), menor es la concentración circulante.

Desde hace años se sabe que la Lp(a) es un factor de riesgo adicional para la arterioesclerosis y la estenosis aórtica calcificada, más allá del cLDL. También se sabe que ni la dieta ni la mayoría de fármacos utilizados como hipolipemiantes conducen a una reducción de la Lp(a), a excepción de los iPCSK9; más bien al contrario, las estatinas tienden a incrementar los niveles de esta lipoproteína[18].

Ya desde las primeras fases de investigación con alirocumab se mostró que este fármaco producía un descenso de la Lp(a). Así, en un análisis conjunto de tres ensayos de fase II con dosis de 150 mg cada dos semanas frente a placebo, con datos de 102 pacientes, alirocumab condujo a un descenso de –30 versus –0,3% ($p < 0,05$); este beneficio alcanzó a sujetos con Lp(a) > 50 mg/dl y se correlacionó solo débilmente con de la reducción del cLDL[19].

En el estudio seminal de Robinson, et al., un ensayo en fase III realizado en 2.341 sujetos de alto riesgo cardiovascular, se evidenció que alirocumab redujo la concentración de Lp(a) en un 25% frente a placebo[14].

Gaudet, et al. analizaron de forma conjunta los 10 ensayos clínicos en fase III del programa ODYSSEY y analizaron la respuesta de la Lp(a) a la terapia con alirocumab. La muestra estaba constituida por 4.983 pacientes, reclutados para los ensayos LONG TERM, COMBO I, COMBO II, ALTERNATIVE, HIGH FH, FH I, FH II, OPTIONS I, OPTIONS II y MONO[20]. En su conjunto, la reducción de la Lp(a) observada a las 24 semanas estuvo entre el 23 y 27% en los ensayos en que se utilizaron dosis de 75/150 mg cada 14 días y del –29% cuando solo se utilizó la dosis de 150 mg cada dos semanas; la reducción de la Lp(a) fue independiente de la edad, la raza, la presencia de hipercolesterolemia familiar, los niveles basales de Lp(a) y la reducción de cLDL obtenidas[20].

No deja de llamar la atención la intensidad de la reducción del cLDL y la menor de la Lp(a) con los iPCSK9. Esta disparidad en cuanto a la distinta respuesta de la Lp(a) y el cLDL se puso de manifiesto de nuevo en un análisis conjunto de 10 ensayos aleatorizados del programa de fase III ODYSSEY. En estos ensayos, la reducción media del cLDL fue del 50-60%, mientras que la de la Lp(a) fue del 20-30%. Un tercio de los pacientes mostraron un patrón discordante, esto es, un descenso del cLDL > 35% con un descenso < 10% en la Lp(a) o viceversa, lo que sugiere a los autores que la degradación de la Lp(a) con alirocumab es independiente del aclaramiento de LDL vía receptor[21]. En un reciente estudio también se confirman estos últimos hallazgos.

Watts, et al. evaluaron, tras 12 semanas con 150 mg de alirocumab cada 14 días, la cinética de la apo (a) en 21 pacientes con Lp(a) > 50 mg/dl tratados durante largo tiempo con estatinas. Se mostró que el *pool size* de la apo (a) se redujo un –26%, mientras que la tasa catabólica fraccional se incrementó un +26% sin que se viera afectada la tasa de producción, lo que sugiere a los autores que existe un aumento del catabolismo de estas partículas, que pueden competir por los mismos receptores[22].

6. Contribución de la reducción de lipoproteína (a) por alirocumab al beneficio clínico en el estudio ODYSSEY OUTCOMES

Puesto que alirocumab reduce tanto el cLDL como la Lp(a), resulta difícil conocer cuál es la contribución de cada uno de ellos en la reducción del riesgo vascular. Dos publicaciones de este pasado 2020 tratan de arrojar luz sobre este hecho con datos del estudio ODYSSEY OUTCOMES. Como es bien conocido, en este ensayo clínico se reclutaron 18.924 pacientes tras un síndrome coronario agudo, los cuales fueron aleatorizados a 150/75 mg subcutáneos cada 14 días de alirocumab o placebo. La mediana de seguimiento fue de 2,8 años y el desenlace principal fue un compuesto de muerte coronaria, infarto agudo de miocardio (IAM) no mortal, ictus isquémico u hospitalización por angina inestable[2].

En el ensayo ODYSSEY OUTCOMES, la mediana de Lp(a) fue de 21 (rango intercuartílico: 6,7-59,6 mg/dl). Para analizar el impacto de la Lp(a) y el cLDL sin el colesterol de Lp(a), se cuantificó el cLDL corregido, resultado de restarle al cLDL la masa de Lp(a) multiplicada por 0,3.

cLDL-corr = cLDL – [0,3 x Lp(a)]

La muestra de los pacientes del ODYSSEY OUTCOMES se dividió en cuartiles de Lp(a), y a mayor concentración de Lp(a), mayor riesgo vascular. En el grupo de placebo, hubo una mayor incidencia de eventos isquémicos en los cuartiles con Lp(a) que en los que tenían Lp(a) baja, tanto para el desenlace compuesto primario como para la muerte coronaria y el IAM no mortal, no siendo así para el ictus isquémico, la muerte cardiovascular y la mortalidad global[23]. Mientras que los niveles de Lp(a) no se modificaron a lo largo del estudio en el grupo de placebo, hubo una reducción en el grupo de alirocumab, siendo mayor en los sujetos en el cuartil superior respecto al resto, en torno al 22%, mientras que el cLDL-corr cayó un 55% sobre los niveles basales y fue independiente del cuartil de adscripción a Lp(a)[23] (Fig. 1).

**A lo largo de la monografía se explica el desarrollo clínico de Praluent y por ello, se mencionan posologías distintas a las comercializadas en España.*

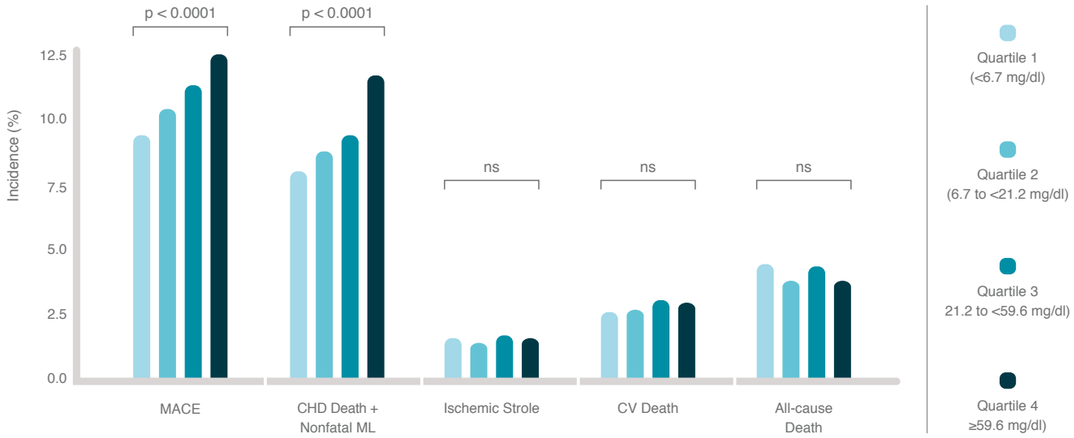


Figura 1. Reducción de eventos en el ensayo clínico ODISSEY OUTCOMES en relación con los niveles de Lp(a) separados por cuartilos.

Tras el uso de modelos estadísticos ajustados a los niveles basales de Lp(a), a la reducción de eventos en el grupo de tratamiento activo contribuyó la reducción no solo del cLDL-corr, sino también la de la Lp(a), mayor en el cuartil superior respecto al resto (Fig. 2)[23].

7. Lipoproteína (a) y subsecuentes eventos cardiovasculares en el ODYSSEY OUTCOMES

El ensayo clínico ODYSSEY OUTCOMES se diseñó para conocer el tiempo hasta el primer desenlace vascular y continuó hasta alcanzar 1.613 pacientes con evento primario. El seguimiento del ensayo más allá del primer episodio permitió conocer la aparición también de ulteriores eventos, algo que podíamos denominar la carga de eventos cardiovasculares globales. En este sentido, de nuevo la Lp(a) basal fue un predictor independiente de episodios cardiovasculares globales en el grupo de placebo, y en el grupo tratado con alirocumab la reducción de la Lp(a) asociada con este tratamiento fue también un predictor de eventos. Por cada 5 mg de reducción de Lp(a) se produjo una reducción del riesgo relativo del 2,5%[24].

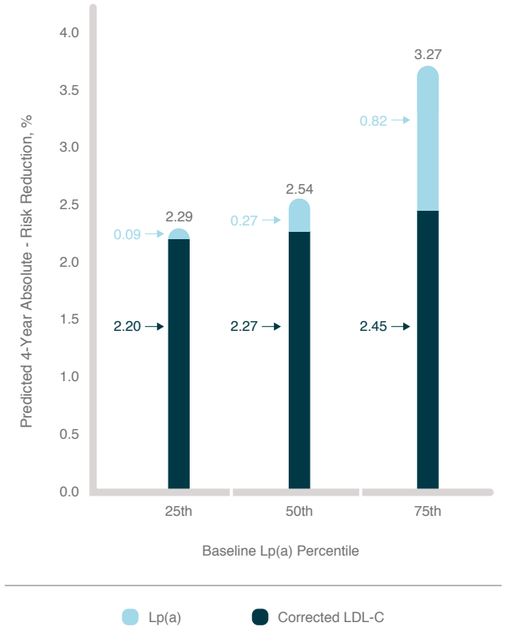


Figura 2. Contribución de los cambios en las concentraciones del cLDL corregido y de la Lp(a) de acuerdo a los niveles basales de ésta lipoproteina, en el estudio ODISSEY OUTCOMES.

8. Lipoproteína (a), alirocumab y enfermedad arterial periférica

Aunque el requisito del ODYSSEY OUTCOMES era haber sufrido un SCA, 759 pacientes (4%) tenían en el momento del ingreso enfermedad arterial periférica. En el estudio ODYSSEY OUTCOMES también se evaluó el papel de la Lp(a) y del tratamiento con alirocumab en el desarrollo de eventos relacionados con la enfermedad arterial periférica, definidos como la aparición de revascularización periférica, isquemia crítica o necesidad de amputación. En el grupo de placebo, los pacientes en el cuartil superior de Lp(a) basal tuvieron un riesgo mayor de enfermedad arterial periférica. Alirocumab redujo el riesgo de eventos periféricos *(hazard ratio*: 0,69; intervalo de confianza del 95%: 0,54-0,89) y estuvo asociado con el cuartil superior de Lp(a) (p = 0,003), pero no con el cLDL-corr (p = 0,50)[25]. Es de destacar que la mayoría de eventos de enfermedad arterial se produjeron en los 759 sujetos que ya padecían alguna manifestación y que los eventos fueron adjudicados por los propios investigadores, sin estar centralizados en un comité.

Los resultados obtenidos en los ensayos clínicos con alirocumab relativos a los niveles de Lp(a) se resumen en la tabla 2.

En conclusión, alirocumab reduce de forma consistente el riesgo de padecer eventos vasculares de naturaleza isquémica, fundamentalmente a través de su marcada reducción del cLDL y la contribución adicional de la reducción de la Lp(a), sobre todo si estos niveles están muy elevados.

Tabla 2. Cambios de la Lp(a) en los distintos ensayos clínicos con alirocumab

Estudio	Fase (número de EC incluidos)	Número (alirocumab-placebo)	Duración	Dosis de alirocumab (c/2 sem)	Lp(a) (mg/dl) mediana	Reducción (%)
Gaudet, 2014[19]	II (3)	102-77	8-12 semanas	150 mg	30	-30
Gaudet, 2016[20]	III (10)	3.182-1.792	24 semanas	75/150 mg	22-29	De –23 a –29
Mahmood*[21]	III (10)	1.709-0	24 semanas	75/150 mg	46	NR (81% redujo > 10%)
ODYSSEY OUTCOMES[2,23]	III	9.462-9.462	16 semanas	75/150 mg	22	23

**Solo incluye pacientes de 10 ensayos de fase III con niveles de Lp(a) al menos ≥ 10 mg/dl.*

Bibliografía

1. Norata GD, Tavori H, Pirillo A, Fazio S, Catapano AL. Biology of proprotein convertase subtilisin kexin 9: Beyond low-density lipoprotein cholesterol lowering. Cardiovasc Res. 2016;112:429-42.
2. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2018;379(22):2097-107.
3. Camera M, Rossetti L, Barbieri SS, Zanotti I, Canciani B, Trabattoni D, et al. PCSK9 as a Positive Modulator of Platelet Activation. J Am Coll Cardiol. 2018;71:952-4.
4. Barale C, Bonomo K, Frascaroli C, Morotti A, Guerrasio A, Cavalot F, et al. Platelet function and activation markers in primary hypercholesterolemia treated with anti-PCSK9 monoclonal antibody: A 12-month follow-up. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2020;30(2):282-91.
5. Zhang Y, Zhu CG, Xu RX, Li S, Guo YL, Sun J, et al. Relation of circulating PCSK9 concentration to fibrinogen in patients with stable coronary artery disease. J Clin Lipidol. 2014;8(5):494-500.
6. Schol-Gelok S, Galema-Boers J (Annette) MH, van Gelder T, Kruip MJHA, Roeters van Lennep JE, Versmissen J. No effect of PCSK9 inhibitors on D-dimer and fibrinogen levels in patients with familial hypercholesterolemia. Biomed Pharmacother. 2018;108:1412-4.
7. Momtazi-Borojeni AA, Sabouri-Rad S, Gotto AM, Pirro M, Banach M, Awan Z, et al. PCSK9 and inflammation: a review of experimental and clinical evidence. Eur Hear J Cardiovasc Pharmacother. 2019;5(4):237-45.
8. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. N Engl J Med. 2008;359(21):2195-207.
9. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. N Engl J Med. 2017;377:1119-31.
10. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. N Engl J Med. 2019;380(8):752-62.
11. Robinson JG, et al. ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med. 2015 Apr 16;372(16):1489-99. doi: 10.1056/NEJMoa1501031. Epub 2015 Mar 15. PMID: 25773378.
12. Sahebkar A, Di Giosia P, Stamerra CA, Grassi D, Pedone C, Ferretti G, et al. Effect of monoclonal antibodies to PCSK9 on high-sensitivity C-reactive protein levels: A meta-analysis of 16 randomized controlled treatment arms. Br J Clin Pharmacol. 2016;81(6):1175-90.
13. Baruch A, Mosesova S, Davis JD, Budha N, Vilimovskij A, Kahn R, et al. Effects of RG7652, a Monoclonal Antibody Against PCSK9, on LDL-C, LDL-C Subfractions, and Inflammatory Biomarkers in Patients at High Risk of or With Established Coronary Heart Disease (from the Phase 2 EQUATOR Study). Am J Cardiol. 2017;119(10):1576-83.
14. Robinson JG, 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.
15. Ray KK, Leiter LA, Müller-Wieland D, Cariou B, Colhoun HM, Henry RR, et al. Alirocumab vs usual lipid-lowering care as add-on to statin therapy in individuals with type 2 diabetes and mixed dyslipidaemia: The ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA randomized trial. Diabetes, Obes Metab. 2018;20(6):1479-89.
16. Taskinen MR, Del Prato S, Bujas-Bobanovic M, Louie MJ, Letierce A, Thompson D, et al. Efficacy and safety of alirocumab in individuals with type 2 diabetes mellitus with or without mixed dyslipidaemia: Analysis of the ODYSSEY LONG TERM trial. Atherosclerosis. 2018;276:124-30.
17. Vallejo-Vaz AJ, Leiter LA, Del Prato S, Taskinen MR, Müller-Wieland D, Bujas-Bobanovic M, et al. Triglyceride concentrations and non-high-density lipoprotein cholesterol goal attainment in the ODYSSEY phase 3 trials with alirocumab. Eur J Prev Cardiol. 2020;27(15):1663-74.
18. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. J Am Coll Cardiol. 2017;69(6):692-711.
19. Gaudet D, Kereiakes DJ, McKenney JM, Roth EM, Hanotin C, Gipe D, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal proprotein convertase subtilisin/kexin 9 antibody, on lipoprotein(a) concentrations (a pooled analysis of 150 mg every two weeks dosing from phase 2 trials). Am J Cardiol. 2014;114(5):711-5.
20. Gaudet D, Watts GF, Robinson JG, Minini P, Sasiela WJ, Edelberg J, et al. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) Over ≥1.5 Years (from the Phase 3 ODYSSEY Program). Am J Cardiol. 2017;119(1):40-6.
21. Mahmood T, Minnier J, Ito MK, Li QH, Koren A, Kam IW, et al. Discordant responses of plasma low-density lipoprotein cholesterol and lipoprotein(a) to alirocumab: A pooled analysis from 10 ODYSSEY Phase 3 studies. Eur J Prev Cardiol. 2020;2047487320915803.
22. Watts GF, Chan DC, Pang J, Ma L, Ying Q, Aggarwal S, et al. PCSK9 Inhibition with alirocumab increases the catabolism of lipoprotein(a) particles in statin-treated patients with elevated lipoprotein(a). Metabolism. 2020;107:154221.
23. Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, Bhatt DL, Diaz R, Edelberg JM, et al. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome. J Am Coll Cardiol. 2020;75(2):133-44.
24. Szarek M, Bittner VA, Aylward P, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Diaz R, et al. Lipoprotein(a) lowering by alirocumab reduces the total burden of cardiovascular events independent of low-density lipoprotein cholesterol lowering:ODYSSEY OUTCOMES trial. Eur Heart J. 2020;41(44):4245-55.
25. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bittner VA, Diaz R, Goodman SG, et al. Peripheral Artery Disease and Venous Thromboembolic Events after Acute Coronary Syndrome: Role of Lipoprotein(a) and Modification by Alirocumab: Prespecified Analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Randomized Clinical Trial. Circulation. 2020;141(20):1608-17.

Caso Clínico

Hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia(a) y arterioesclerosis difusa

Pedro Valdivielso Felices
Servicio de Medicina Interna
Hospital Virgen de la Victoria
Málaga

1. Motivo de la consulta

Mujer nacida en 1959 remitida desde angiología y Cirugía vascular, en abril de 2014, por lesiones vasculares múltiples para descartar vasculitis.

2. Antecedentes personales

Sin alergias conocidas. Hipercolesterolemia en tratamiento (Colesterol máximo 333 mg/dl). Accidente cerebrovascular hemisférico izquierdo (6/3/2014), aterotrombótico con ateromatosis importante de troncos supraaórticos y miembros inferiores. Hipotiroidismo autoinmune. Exfumadora desde hace unos meses (12-15 cigarros/día). No alcohol. Sin intervenciones quirúrgicas. En tratamiento con eutirox 75, citalopram, 80 mg de atorvastatina, 2 g/día de omega-3 y 75 mg de clopidogrel. Camarera de hotel.

3. Antecedentes familiares

Padre con hipercolesterolemia, diabetes y valvulopatía. No cardiopatía isquémica precoz. Madre con diabetes tipo 2 e hipertensión, actualmente en diálisis. Dos hermanos: uno falleció de infarto agudo de miocardio con 45 años, y el segundo, en un accidente. No tiene hijos.

4. Enfermedad actual

La paciente refiere que en el último año ha padecido de dolor claudicante en el miembro inferior derecho. Hace un mes tuvo un episodio diagnosticado de accidente isquémico transitorio hemisférico izquierdo. Estudiada en angiología, se observan lesiones vasculares difusas, por lo que es remitida para valorar arteritis. La paciente refiere astenia, fatigabilidad precoz, claudicación intermitente y mareo; niega fiebre, dolor articular y sudoración.

5. Exploración

Peso de 46,5 kg y estatura de 1,55 m. Delgada, buen estado general, sensorio despejado, pulsos carotídeos palpables, débiles y simétricos. Pulso radial izquierdo muy débil comparado con el derecho. Pulsos femorales y tibiales posteriores débiles. Auscultación cardíaca rítmica, con soplo diastólico, 80 lpm. Auscultación pulmonar normal. Pedios y tibiales posteriores débiles. Presión arterial del miembro superior izquierdo: 135/75 mmHg. Presión arterial del miembro superior derecho: 149/85 mmHg.

6. Pruebas complementarias

Angio-RNM (10/12/13): estenosis > 50% (algunas del 88-99%, calcificadas) en carótida interna izquierda, carótida común bilateral, ambas subclavias, mesentérica superior y arteria renal izquierda.

Cateterismo (13/3/14): ateromatosis carotídea bilateral, con placas calcificadas, lesión significativa en ilíaca común derecha, disminución generalizada de arterias de mediano calibre y de la aorta distal.

Nivel actual de lipoproteínas de baja densidad de 79 mg/dl.

Ecocardiograma (27/3/14): sin cardiopatía estructural.

Orientación diagnóstica: ante la necesidad de descartar arteritis de Takayasu se solicitó autoinmunidad, lipoproteína (a) [Lp(a)], homocisteína y apolipoproteínas A y B, y una PET/TC con 18F-FDG arterial para evaluar el grado de actividad inflamatoria de la pared de las grandes arterias.

7. Seguimiento

En las siguientes visitas la paciente se encontraba con la misma sintomatología y sin cambios exploratorios. Su colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) era de 66 mg/dl y la Lp(a) de 150 mg/dl. Hemograma completo normal, coagulación dentro de rangos. PCR < 3 mg/l. En la PET/TC no se observó aumento de la captación en las grandes arterias sugestivo de arteritis (Fig. 1).

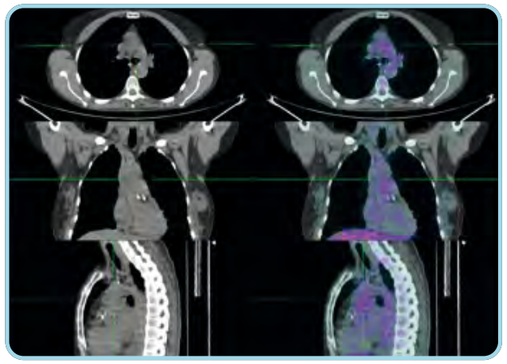


Figura 1. Imagen parcial de la PET/TC con 18F-FDG sin apenas captación del radiofármaco en la aorta torácica.

La paciente fue tratada con 40 mg de rosuvastatina, ezetimiba, barnidipino, escitalopram, eutirox y clopidogrel. En 2016 la paciente aquejaba claudicación en el miembro inferior derecho a < 100 mts. Se le realizó una nueva angio-RNM, que mostró lesiones estenóticas a múltiples niveles, en torno al 50% (previas del 80-90%) a nivel de ambas carótidas, en ambas subclavias, y oclusión de la cerebral media izquierda. La lesión estenótica observada en 2014 en la mesentérica superior había desaparecido. Se observó una suboclusión de femoral común derecha con repermeabilización y múltiples lesiones a nivel de femoral superficial y profundas izquierdas que alcanzaban el 50%. Un *angio-TC* coronario mostró un calcium score de 265 unidades (p96), por lo que se decidió realizar un cateterismo coronario, que mostró ateromatosis coronaria difusa sin lesiones angiográficas significativas.

En julio de 2016 la paciente inició tratamiento con 150 mg de alirocumab cada 14 días bajo uso compasivo. A los dos meses de haberlo iniciado, mostraba los siguientes niveles: colesterol, 91 mg/dl; triglicéridos, 33 mg/dl; colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad, 77 mg/dl; cLDL, 7 mg/dl; Lp(a), 78 mg/dl, y PCR < 3 mg/l nuevamente. Se redujo rosuvastatina a 20 mg y se mantuvo ezetimiba.

En 2018 la claudicación se incrementó. En una nueva prueba de imagen se detectó ateromatosis en aorta distal, escasa visualización de ilíacas y femorales, por lo que la paciente fue diagnosticada de síndrome de Leriche, con aceptable circulación colateral. En la exploración funcional circulatoria se observó un índice tobillo/brazo (ITB) derecho de 0,78 e izquierdo de 0,80.

La paciente se ha mantenido hasta la fecha con triple terapia (20 mg de rosuvastatina, 10 mg de ezetimiba y 150 mg de alirocumab), con Lp(a) siempre < 90 mg/dl. Los cambios en los niveles de lípidos a lo largo del seguimiento se resumen en la Tabla 1.

8. Comentario

El caso aquí relatado tiene un doble interés. En primer lugar, discutir la diferencia entre una vasculitis granulomatosa de gran vaso, como lo es la de Takayasu[1], frente a la presencia de una arterioesclerosis masiva, desarrollada por la coexistencia de varios factores de riesgo, como el tabaquismo, la hipercolesterolemia y la elevación de Lp(a). Aunque esta forma de presentación es rara, no es excepcional[2]. En nuestra paciente, la ausencia de actividad inflamatoria marcada a nivel de las grandes arterias en la PET/TC con 18F-FDG y la negatividad de marcadores inflamatorios como la PCR a lo largo del seguimiento, nos decantaron por tratarla como arterioesclerosis difusa.

En segundo lugar, el papel de la hiperlipoproteinemia(a). Aunque las respuestas iniciales al tratamiento con estatinas y estatinas más ezetimiba fueron buenas, con un cLDL < 70 mg/dl (umbral óptimo en aquellos años), la paciente mantuvo niveles elevados de Lp(a), una lipoproteína altamente aterogénica[3]. La única opción disponible para reducir los niveles de Lp(a) hubiera sido la LDL-aféresis, técnica no disponible en nuestro centro. Debido a la gravedad del cuadro vascular, solicitamos a nuestro centro el uso compasivo y empírico de 150 mg de alirocumab cada 14 días, ya que se conocía en ese momento que los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9) tenían un efecto reductor de la Lp(a). La administración de alirocumab en nuestra paciente fue seguida de una reducción del 30% en los niveles de Lp(a), mantenidos a lo largo del tiempo.

Con la publicación del estudio ODYSSEY OUTCOMES se ha mostrado que la reducción de la Lp(a) en pacientes con niveles muy elevados de esta lipoproteína contribuye a prevenir eventos primarios y subsecuentes[4,5].

Hasta la aprobación de fármacos específicos para la Lp(a), solo la aféresis de LDL y los iPCSK9 son capaces de reducir los niveles de esta lipoproteína.

Tabla 1. Niveles de cLDL y Lp(a) en relación con el tratamiento recibido por la paciente

	Tratamiento		
	80 mg de atorvastatina	40 mg de rosuvastatina 10 mg de ezetimiba	20 mg de rosuvastatina 10 mg de ezetimiba 150 mg de alirocumab
cLDL (mg/dl)	80	52	7-20
Lp(a) (mg/dl)	159	190	95

Bibliografía

1. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of takayasu arteritis. Arthritis Rheum. 1990;33(8):1129-34.
2. Alarcón García JC, Rodríguez Suárez S, Muñiz Grijalvo O, García Morillo S. Lesiones vasculares en paciente diagnosticada de arteritis de Takayasu y elevación masiva de lipoproteína(a). ¿Afectación residual o arterioesclerosis prematura? Clin e Investig en Arterioscler. 2017;29(2):98-102.
3. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. J Am Coll Cardiol. 2017;69(6):692-711.
4. Szarek M, Bittner VA, Aylward P, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Diaz R, et al. Lipoprotein(a) lowering by alirocumab reduces the total burden of cardiovascular events independent of low-density lipoprotein cholesterol lowering: ODYSSEY OUTCOMES trial. Eur Heart J. 2020;41(44):4245-55.
5. Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, Bhatt DL, Diaz R, Edelberg JM, et al. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome. J Am Coll Cardiol. 2020;75(2):133-44.

02

Artículo de Revisión

Efectos de alirocumab sobre el perfil lipídico en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota

Alirocumab en la hipercolesterolemia familiar

Fernando Civeira, Victoria Marco-Benedí y Estíbaliz Jarauta
Unidad Clínica y de Investigación en Lípidos y Arteriosclerosis
Hospital Universitario Miguel Servet
Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón)
CIBERCV
Universidad de Zaragoza
Zaragoza

Correspondencia:
Fernando Civeira
Unidad Clínica y de Investigación en Lípidos y Arteriosclerosis
Hospital Universitario Miguel Servet
Avda. Isabel la Católica, 1-3
50009 Zaragoza
E-mail: civeira@unizar.es

1. Introducción

La hipercolesterolemia familiar (HF) constituye un grupo de defectos genéticos monogénicos que resultan en cifras muy elevadas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en plasma, con un patrón de transmisión autosómico dominante. Por tanto, puede haber sujetos con HF homocigotos (HFHo), con dos alelos defectuosos, y sujetos heterocigotos (HFHe), con solo un alelo mutado[1]. El hecho de presentar concentraciones de cLDL elevadas desde el nacimiento es responsable de las principales manifestaciones clínicas de la HF: enfermedad coronaria prematura y depósitos extravasculares de colesterol como xantomas tendinosos o arco corneal.

La frecuencia de la HFHe es de 1/300 individuos, mucho mayor que la de la HFHo (1/1.000.000); sin embargo, algunas poblaciones con cierto aislamiento geográfico o histórico, como los canadienses franceses, los afrikáners de Sudáfrica, los libaneses o los finlandeses, tienen una prevalencia mucho mayor debido a un efecto fundador de un gen ancestral común[2].

La HF es producida por mutaciones con pérdida de función en los genes *LDLR* o *APOB,* o bien por mutaciones con ganancia de función en *PCSK9* o *APOE*. Las mutaciones en *LDLR* son las más frecuentes y suponen > 90% de los casos[3]. El receptor LDL en las membranas celulares une la LDL y el complejo entra en la célula mediante endocitosis. El receptor LDL está presente en la superficie de la mayoría de células y participa en el transporte de lipoproteínas que contienen apo B-100 o apo E al interior celular, mediante un proceso de endocitosis mediada por receptor. La apo B-100, el principal componente proteico de la LDL, es el principal ligando para el receptor LDL, por lo que la apo B-100 media en la unión de las partículas de LDL al receptor LDL. El APOB fue el segundo gen identificado como responsable de HF, y mutaciones de pérdida de función en el dominio de unión al receptor LDL impiden el reconocimiento de la partícula y su internalización, por lo que tiende a acumularse en sangre y producir HF[4]. El *PCSK9* ha sido el tercer gen descrito como causal de HF. La proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) participa en la degradación lisosomal del receptor LDL a través de un mecanismo que no requiere la ubiquitinación, y es distinto de las vías de la autofagia y degradación proteosomal. De este modo, las mutaciones con ganancia de función aumentan la degradación del receptor LDL y provocan HF[5]. Recientemente, nuestro grupo ha demostrado que una mutación rara en *APOE, c.500_502delTCC/p.Leu167del,* causa un fenotipo indistinguible de la HF clásica[6]. Este hallazgo ha sido confirmado en al menos seis grupos diferentes, principalmente europeos[7].

Aproximadamente el 80% de los sujetos HFHe y casi el 100% de los HFHo sufrirán y morirán de enfermedad vascular ateroesclerótica si no son tratados para reducir sus cifras de cLDL. La ateroesclerosis sintomática se presenta como enfermedad coronaria antes de los 55 y 60 años en más del 50% de HFHe, hombres y mujeres, respectivamente[2]. La enfermedad vascular ateroesclerótica en la HF es sobre todo enfermedad coronaria. La HF representa el 1-2% de todos los infartos de miocardio prematuros (< 55 años en hombres y < 65 años en mujeres) en la mayoría de los países[2], y hasta el 9% de la cardiopatía coronaria prematura total en Finlandia y Alemania[7]. Por tanto, un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado son una prioridad para evitar la enfermedad cardiovascular en la HF, y los inhibidores de PCSK9 han supuesto un avance fundamental en la consecución de objetivos terapéuticos en esta población[8,9].

A continuación se resumen los principales estudios clínicos en los que se ha utilizado alirocumab, un anticuerpo monoclonal anti-PCSK9, en la HFHe y la HFHo.

2. Estudios de fase I: primera descripción de las amplias posibilidades de alirocumab en la hipercolesterolemia familiar

Los resultados de tres ensayos clínicos de fase I con alirocumab (entonces aún denominado REGN727/SAR236553) se publicaron en el *New England Journal of Medicine* en 2011, y en uno de los ensayos se incluyeron sujetos con HFHe[10]. Se trata de un ensayo de dosis múltiples que incluyó tres cohortes de sujetos, una de las cuales consistió en 21 sujetos con HFHe que estaban recibiendo atorvastatina y tenían un cLDL > 100 mg/dl. Los pacientes fueron asignados a REGN727 (alirocumab) subcutáneo (50, 100 o 150 mg) o placebo administrado en los días 1, 29 y 43. Lo resultados fueron espectaculares (Fig. 1), con reducciones medias del –39,2, –53,7 y –61,0% para las dosis de 50, 100 y 150 mg, respectivamente[10]. En este primer estudio ya se demostró que alirocumab es un fármaco con gran potencia hipolipemiante, efectivo tanto en sujetos con como sin HF, y su efecto fue adictivo a la reducción conseguida con estatinas independientemente de que los sujetos estuvieran con o sin tratamiento con atorvastatina. En los estudios posteriores no se ha hecho sino confirmar los resultados y las expectativas generadas por estos primeros estudios.

3. Estudios de fase II: confirmación del efecto reductor de alirocumab en la hipercolesterolemia familiar.

En un ensayo de fase II, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo se incluyeron 77 adultos con diagnóstico clínico de HFHe y concentraciones de cLDL > 100 mg/dl a pesar de dieta y dosis estables de estatinas, con o sin ezetimiba[11]. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir 150, 200 o 300 mg de REGN727 (alirocumab) cada cuatro semanas, 150 mg cada dos semanas o placebo cada dos semanas (proporción 1:1:1:1:1). El criterio de valoración principal fue el porcentaje medio de reducción del cLDL en la semana 12. Los 77 pacientes fueron asignados aleatoriamente a grupos de estudio (15-16 pacientes por grupo) y todos fueron analizados. La reducción media del cLDL en la semana 12 fue del 28,9% para 150 mg cada cuatro semanas, del 31,5% para 200 mg cada cuatro semanas, del 42,5% para 300 mg cada cuatro semanas y del 67,9% para 150 mg cada dos semanas. Todas las reducciones fueron estadísticamente significativas con respecto a la concentración basal del cLDL y respecto al placebo. Los resultados confirmaron los resultados de los ensayos de fase I y establecieron que la dosis de 150 mg cada dos semanas es la que conseguía el mayor efecto reductor de cLDL y apo B, así como una reducción más estable a lo largo del tiempo (Fig. 2)[11].

**A lo largo de la monografía se explica el desarrollo clínico de Praluent y por ello, se mencionan posologías distintas a las comercializadas en España.*

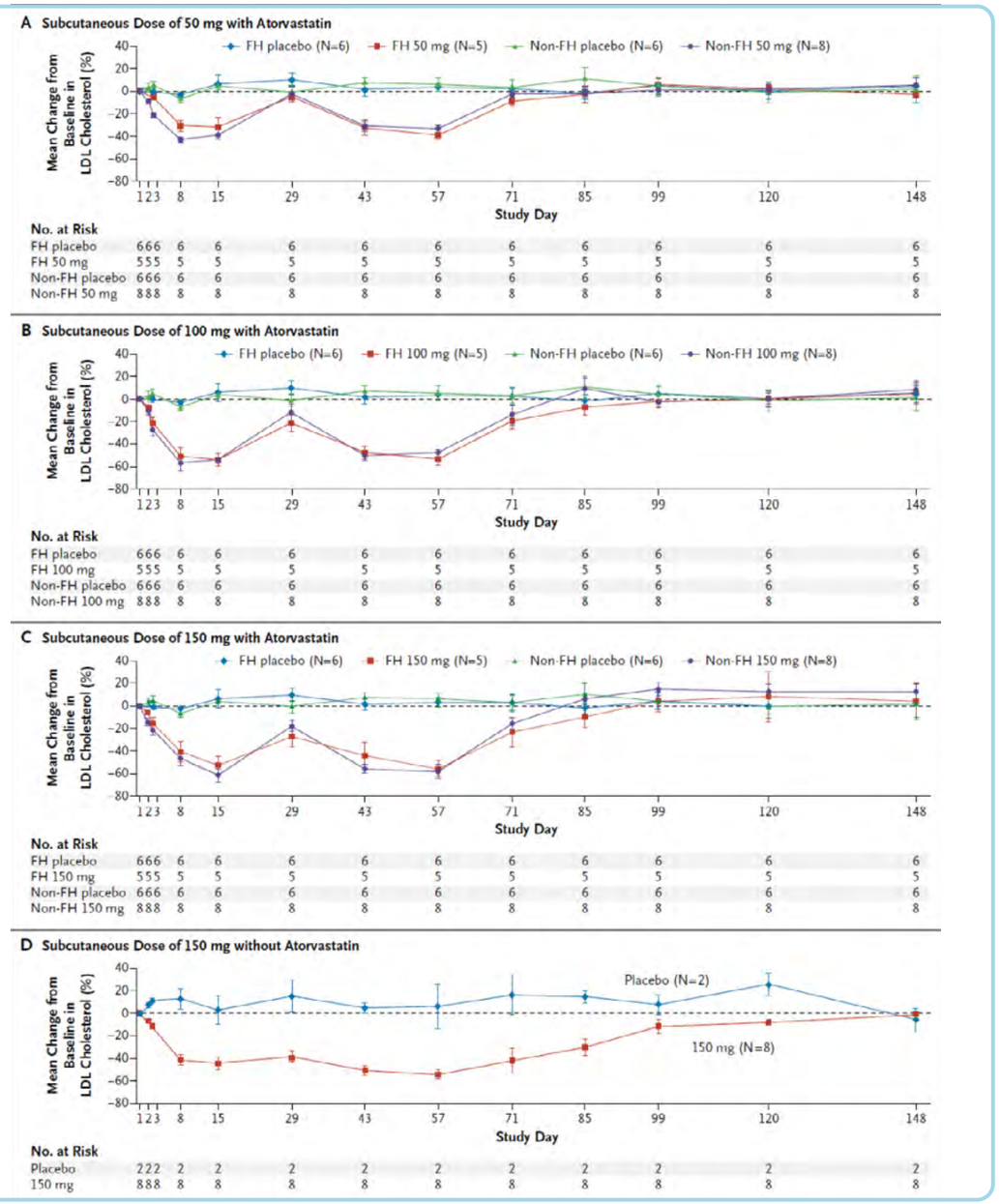


Figura 1. Ensayo de fase I. Porcentaje medio de descenso del cLDL con alirocumab en sujetos con y sin HF (adaptado de Stein, et al.[10]).

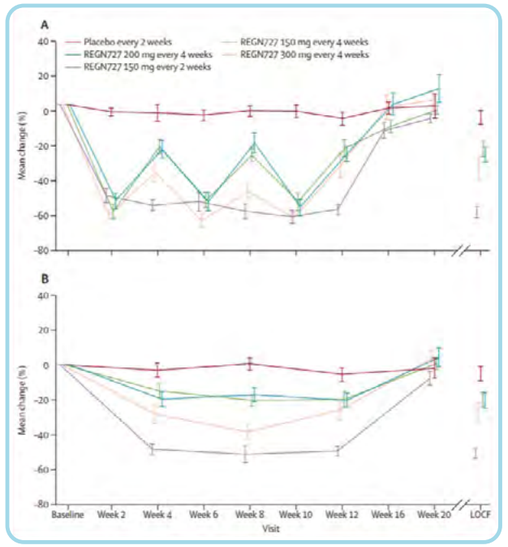


Figura 2. Ensayo de fase II. Porcentaje medio de descenso del cLDL con alirocumab en sujetos con HF en tratamiento con estatinas con y sin ezetimiba (adaptado de Stein, et al.[11]).

4. Estudios de fase III ODYSSEY FH I y FH II: estudios definitivos sobre la eficacia y seguridad de alirocumab en la hipercolesterolemia familiar heterocigota

El ODYSSEY FH I y FH II son dos estudios de fase III aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo con diseños muy similares. El FH I se llevó a cabo en 89 centros de América del Norte, Europa y Sudáfrica, mientras que el FH II se realizó en 26 centros europeos[12]. Los criterios de inclusión para ambos estudios fueron HFHe con diagnóstico clínico o genético, dosis altas de estatinas potentes (20-40 mg de rosuvastatina, 40-80 mg de atorvastatina o 80 mg de simvastatina) con o sin ezetimiba, y concentraciones de cLDL > 100 mg/dl en sujetos en prevención primaria o > 70 mg/dl en prevención secundaria. Se excluyeron los sujetos con triglicéridos > 400 mg/dl. Los pacientes fueron aleatorizados en una forma 2:1 para recibir 75 mg de alirocumab cada dos semanas o placebo. La dosis de alirocumab se aumentó de forma ciega a 150 mg cada dos semanas en la semana 12 si el cLDL del paciente en la semana 8 era ≥ 70 mg/dl.

La concentración del cLDL disminuyó de 144,7 mg/dl al inicio a 71,3 mg/dl (–57,9% frente a placebo) en la semana 24 en los pacientes aleatorizados a alirocumab en el FH I, y de 134,6 a 67,7 mg/dl (–51,4% frente a placebo) en el FH II (Figura 3). Estas reducciones se mantuvieron hasta la semana 78. El cLDL < 70 mg/dl se alcanzó en el 59,8 y 68,2% de los pacientes tratados con alirocumab en el FH I y FH II, respectivamente. El tratamiento fue muy bien tolerado. Por tanto, quedó establecido que el tratamiento con alirocumab consigue una reducción significativa del cLDL superior al 50%, una mayor eficacia en lograr objetivos de cLDL y con un buen perfil de seguridad[12].

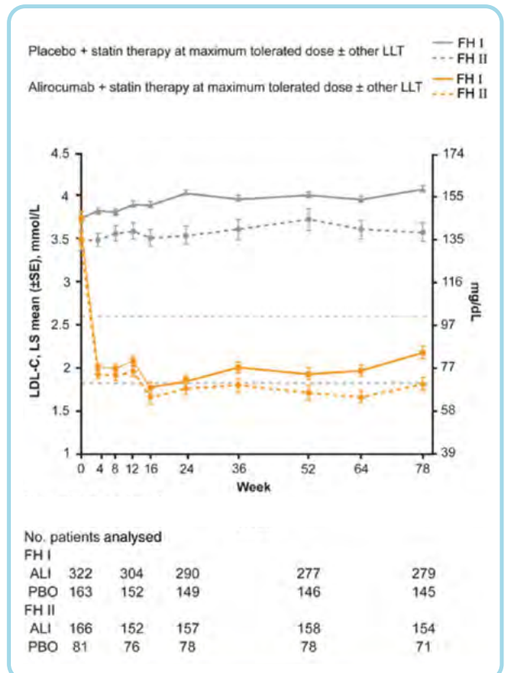


Figura 3. Evolución del cLDL en los estudios FH I y FH II (adaptado de Kastelein, et al.[12]).

5. Alirocumab en sujetos con hipercolesterolemia familiar heterocigota en tratamiento con LDL-aféresis: estudio ODYSSEY ESCAPE

Las dosis más altas de las estatinas más potentes con ezetimiba consiguen reducciones del cLDL entre el 20 y 40% en los HFHo, y entre el 50 y 70% en los HFHe[9]. En la mayor parte de los casos de HFHo es necesaria la LDL-aféresis, que reduce el cLDL en plasma en un 55-70% respecto a los niveles previos al tratamiento, pudiéndose alcanzar niveles de cLDL próximos a los normales cuando la aféresis se realiza semanalmente.

La aféresis de lipoproteínas retira del torrente circulatorio las partículas lipoproteicas que contienen apo B-100. Este método suele ser la última opción en pacientes con HFHe que tienen cifras de cLDL inaceptables y alto riesgo cardiovascular, o bien han tenido ya eventos cardiovasculares previos. El problema de la aféresis es que es un procedimiento cruento, caro, que solo puede practicarse en centros especializados y que debe realizarse una vez a la semana o cada dos semanas. Con la LDL-aféresis, el cLDL desciende rápidamente, pero también tiende a ascender rápidamente en el curso de pocos días.

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de 150 mg de alirocumab cada 14 días en sujetos con HFHe en tratamiento convencional farmacológico más LDL-aféresis. Fue un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego y de fase III, en el que los pacientes requerían diagnóstico genético o clínico de HFHe y se encontraban en tratamiento estable con fármacos hipolipemiantes y LDL-aféresis[13]. En este estudio, de forma ciega con respecto a la asignación del grupo de intervención, se analizaba antes de la LDL-aféresis programada la concentración de cLDL, y si este era inferior al 30% de la cifra basal, entonces se suspendía la sesión de LDL-aféresis programada. Se aleatorizaron un total de 41 pacientes a alirocumab y 21 pacientes a placebo durante 18 semanas. El cLDL en los sujetos asignados a alirocumab descendió preaféresis un 53,7% y ascendió un 1,6% en el grupo de placebo. El 63,4% de los pacientes lograron evitar el cien por cien de las sesiones de aféresis, y el 92,7% de los pacientes asignados a alirocumab evitaron al menos el 50% de las aféresis (Fig. 4). Es decir, que el tratamiento activo con 150 mg de alirocumab cada dos semanas consiguió mejorar enormemente el número de LDL-aféresis necesarias para el control de la hipercolesterolemia. Además, el área bajo la curva de la concentración de cLDL a lo largo de las 18 semanas fue significativamente menor con el tratamiento activo que con la aféresis. Por tanto, el tratamiento con alirocumab no solamente redujo el número de aféresis, sino que la concentración del cLDL a lo largo del estudio también fue significativamente más baja[14].

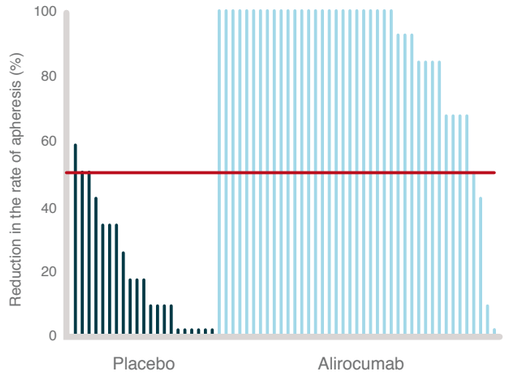


Figura 4 Datos individuales del tanto por ciento de reducción de LDL-aféresis en el grupo de placebo y el grupo asignado a alirocumab (adaptado de Moriarty, et al.[14]).

En vista de estos resultados se puede afirmar que la inmensa mayoría de los sujetos con HFHe previamente candidatos a LDL-aféresis han dejado de serlo para ser subsidiarios de tratamiento con inhibidores de PCSK9.

Esta última afirmación se ha estudiado recientemente en un análisis retrospectivo de 25 pacientes con HFHe en LDL-aféresis que iniciaron tratamiento con alirocumab. Once de los 25 pacientes (44%) interrumpieron la aféresis por completo después de iniciar el tratamiento con alirocumab, al lograr concentraciones de cLDL < 70 mg/dl o reducciones > 50% de los niveles basales. De los 14 pacientes que permanecieron en aféresis, siete disminuyeron la frecuencia de las sesiones. No se informaron problemas de seguridad importantes. Por tanto, el 72% de los pacientes en tratamiento con alirocumab interrumpieron o redujeron la frecuencia del tratamiento de aféresis[15]. Que algunos pacientes continuaran requiriendo aféresis se debió a concentraciones de lipoproteína (a) muy elevadas.

6. Influencia de la edad en la eficacia y seguridad de alirocumab en sujetos con hipercolesterolemia familiar heterocigota

Los sujetos con HFHe tienen un riesgo muy alto de enfermedad cardiovascular, y en ocasiones esta aparece en edades muy precoces. Esto significa que en muchas ocasiones el tratamiento requiere dosis altas de fármacos para el control de la hipercolesterolemia, y en ocasiones la prescripción de los inhibidores de PCSK9 llega a ser imprescindible. En este trabajo se analizó el efecto de la edad del sujeto en la eficacia y seguridad del tratamiento. Se incluyeron pacientes HFHe con diagnóstico clínico o genético procedentes de cuatro estudios clínicos de fase III del programa ODYSSEY (FH I, FH II, LONG TERM y HIGH FH), y se analizaron los datos de los cuatro estudios conjuntamente dividiendo a los participantes en cuatro grupos de edad: de 18 a 44 años, entre 45 y 54 años, entre 55 y 64 años, y más de 65 años. Todos los sujetos estaban con dosis máximas toleradas de estatinas. En los estudios FH I y FH II se comenzó con una dosis de 75 mg cada 14 días, la cual se incrementó en la semana 12 a 150 mg cada 14 días en caso de que el cLDL fuese > 70 mg/dl. En los estudios LONG TERM y HIGH FH todos los sujetos recibieron 150 mg cada 14 días desde el comienzo. Basalmente, los sujetos HFHe más jóvenes tenían concentraciones de cLDL algo más altas que los sujetos de más edad. Los descensos del cLDL con respecto al placebo se encontraron entre el 50,6 y 65,8%, sin diferencias significativas entre los grupos de edad. Los resultados demuestran que la eficacia y la seguridad no dependen de la edad del sujeto, y que el tratamiento fue muy bien tolerado en todos los grupos de edad, incluidos los más jóvenes y los de mayor edad[16].

7. Eficacia y seguridad de alirocumab en sujetos con hipercolesterolemia familiar debida a mutaciones en *PCSK9* o *APOB*

Como ya se ha señalado, la causa genética de la HF es variada y son varios los genes responsables de la misma. Sin duda, la causa más frecuente son las mutaciones en el gen del receptor LDL *(LDLR),* pero no son infrecuentes las mutaciones de ganancia de función en *PCSK9* o *APOB*. En este estudio se pretendía estudiar la eficacia y seguridad de alirocumab en pacientes con HFHe que llevaban tratamiento convencional con dosis máximas de estatinas y que mantenían cifras altas de cLDL. Se trata de un estudio abierto en el que 15 pacientes con mutaciones de ganancia de función en *PCSK9* y seis pacientes con mutaciones de pérdida de función en *APOB* fueron seguidos durante tres y dos años, respectivamente, bajo tratamiento con 150 mg de alirocumab cada dos semanas. Las conclusiones del artículo son evidentes: las reducciones del cLDL fueron las esperadas para otros grupos de HFHe, y fueron entre el 47 y 58% sin diferencias con respecto a la causa genética; los efectos secundarios tampoco fueron diferentes y el tratamiento fue muy bien tolerado.

Resulta interesante comprobar que los descensos del cLDL en los sujetos con mutaciones de ganancia de función en *PCSK9* no son diferentes a otras causas de hipercolesterolemia. Uno podría pensar que un inhibidor de *PCSK9* tendría un efecto diferente, posiblemente mayor, en la reducción del cLDL en aquellos sujetos con mutaciones precisamente en *PCSK9,* pero curiosamente este no es el caso, y las reducciones son semejantes con independencia de la causa. En este estudio incluso hay una discreta tendencia no significativa a una reducción algo

menor del cLDL en los sujetos con mutaciones en *PCSK9* con respecto a los sujetos HFHe con mutaciones en *APOB.* En resumen, se puede afirmar que los sujetos con mutaciones en estos dos genes se benefician del tratamiento igual que otros sujetos con HFHe y con mutaciones en *LDLR,* que son las más frecuentes. En segundo lugar, los beneficios en el cLDL son prolongados en el tiempo, ya que algunos sujetos recibieron el tratamiento durante tres años sin perder eficacia clínica. Por último, con independencia de la causa de la HFHe, los efectos secundarios del fármaco son mínimos y es muy bien tolerado en todas las etiologías de HFHe[17].

En este estudio se analizó, en una publicación independiente, la farmacocinética y farmacodinamia de alirocumab en estos dos grupos de pacientes con HFHe[18]. La concentración de alirocumab total fue superior en el grupo con mutaciones en *PCSK9* respecto a los sujetos con mutaciones en *APOB.* Alirocumab indujo descensos superiores de *PCSK9* libre en sangre en el grupo con mutaciones en *APOB* que no se tradujeron en mayores descensos del cLDL. Los autores interpretan estos resultados sugiriendo un posible mecanismo adicional productor de hipercolesterolemia en sujetos con mutaciones en *APOB* independientemente del receptor LDL.

8. ODYSSEY APPRISE: efecto de alirocumab en la vida real

Este es un estudio en condiciones de vida real, es decir, es un estudio abierto y con un único brazo de tratamiento: 75mg o 150mg de alirocumab cada dos semanas en sujetos que recibían tratamiento máximo tolerado con estatinas con o sin ezetimiba. En este estudio se incluyeron 636 sujetos con HFHe y 358 con riesgo cardiovascular elevado con enfermedad cardiovascular previa. Se siguió a los sujetos durante dos años y se incluyeron un total de 994 pacientes de Europa y Canadá. Como era de esperar, las concentraciones basales de cLDL fueron 40 mg/dl más altas en los sujetos con HFHe que en los sujetos sin HF. El uso de estatinas potentes a dosis máximas y de ezetimiba también fue mayor en los sujetos con HFHe. La reducción porcentual del cLDL fue semejante en ambos grupos: 53,4 y 57,6% en los grupos HFHe y no HF, respectivamente.

La consecución de objetivos terapéuticos se refleja en la figura 5. El 64,7 y el 77,4% de los HFHe y no HF, respectivamente, lograron una reducción del cLDL > 50% y concentraciones de cLDL < 70 mg/dl simultáneamente.

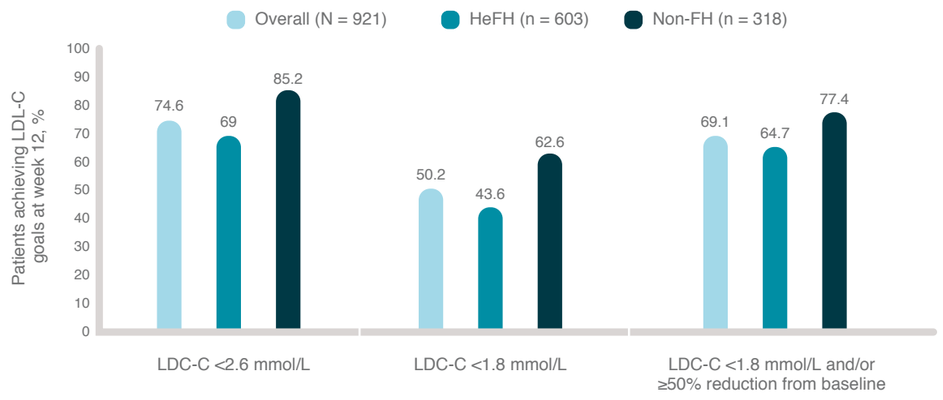


Figura 5. Proporción de pacientes que alcanza objetivos terapéuticos en sujetos con HFHe y en sujetos sin HF (adaptado de Gaudet, et al.[19]).

De este estudio se pueden extraer tres conclusiones: *a)* los resultados en condiciones de vida real son congruentes con los ensayos clínicos doble ciego y sin diferencias con lo descrito previamente; *b)* los sujetos con HFHe responden a alirocumab de forma semejante a los sujetos sin HF, a pesar de una mayor concentración basal de cLDL y una mayor intensidad del tratamiento hipolipemiante previo, y c) dos terceras partes de los sujetos con HFHe alcanzan concentraciones de cLDL < 70 mg/dl en condiciones de vida real[19].

9. Resultados de alirocumab en pacientes con hipercolesterolemia familiar y concentraciones de c olesterol unido a lipoproteínas de baja densidad ≥ 160 mg/dl

Algunos pacientes con HFHe mantienen cifras de cLDL muy elevadas a pesar de tratamiento farmacológico con estatinas y ezetimiba. En unas ocasiones se debe a concentraciones basales muy altas del cLDL, en otras a un incumplimiento terapéutico por intolerancia u otra causa, y, por último, a veces se debe a una mala respuesta terapéutica por motivos que no siempre se conocen. En este trabajo se intentó identificar si, en sujetos con HFHe y concentraciones de cLDL ≥ 160 mg/dl a pesar de tratamiento hipolipemiante oral, la respuesta terapéutica a alirocumab es diferente con respecto a otros grupos. Se aleatorizaron pacientes a 150 mg de alirocumab cada dos semanas o placebo durante 78 semanas, y el objetivo principal fue el descenso que se obtenía del cLDL en la semana 24. El estudio incluyó 71 pacientes con una media de 196 mg/dl de cLDL en el grupo de alirocumab y 35 pacientes asignados a placebo con una media de 201 mg/dl. El descenso del cLDL fue del 45,7% en los pacientes con alirocumab, que tuvieron una reducción absoluta de 91 mg/dl. Estas cifras fueron algo inferiores a las esperadas con respecto a otros grupos, pero cuando se analizaron los resultados, los autores vieron que ello se debía a que en varios centros había habido violaciones graves del protocolo y que la eficacia del tratamiento en dichos centros había sido menor. Al excluir dichos centros del análisis, el descenso del cLDL se situaba, como era de esperar, > 50%. Este estudio demuestra que, incluso en pacientes con HFHe y cifras de cLDL muy altas a pesar de tratamiento farmacológico hipolipemiante oral, se pueden conseguir niveles de 100 mg/dl con 150 mg de alirocumab cada dos semanas[20]. Es decir, la respuesta terapéutica hipolipemiante parece independiente no solo de la causa, sino también de la concentración basal del cLDL.

10. Eficacia de alirocumab en 1.191 pacientes con hipercolesterolemia familiar y un amplio espectro de mutaciones causales

Los autores de este trabajo secuenciaron los genes candidatos de HF en un grupo de 1.191 sujetos que habían participado en seis ensayos clínicos previos de fases II y III con alirocumab y con sospecha clínica de HF. Secuenciaron los genes *LDLR, APOB, PCSK9* y *LDLRAP1,* y encontraron 898 sujetos con diferentes mutaciones causales de HF, la mayor parte de ellas en el gen LDLR. De forma retrospectiva, los autores analizaron la eficacia y seguridad del tratamiento en dependencia de las mutaciones encontradas y su funcionalidad. En estos ensayos los pacientes recibieron pautas de tratamiento de 75 mg cada dos semanas, pudiendo subir a 150 mg cada dos semanas si no se lograban objetivos, o 150 mg de alirocumab cada dos semanas.

La reducción del cLDL en la semana 24 fue general en los diferentes genotipos: un 48,3 y 54,3% en heterocigotos con mutaciones defectuosas en LDLR (75-150 mg cada dos semanas y 150 mg cada dos semanas, respectivamente); un 49,7 y 60,7% en heterocigotos con mutaciones de tipo alelo nulo en LDLR; un 54,1 y 50,1% en sujetos heterocigotos por mutaciones de pérdida de función en APOB, y un 94,0% en un único sujeto heterocigoto para una mutación de ganancia de función en PCSK9 (Fig. 6)[21].

Así pues, la variabilidad observada en sujetos HFHo no se observa en sujetos HFHe, lo que indi-

ca que, si se tiene activad residual del receptor LDL, y los heterocigotos tienen al menos un 50%, la eficacia de la inhibición de PCSK9 con anticuerpos monoclonales es semejante entre las diferentes mutaciones y semejante a los sujetos sin HFHe.

11. Comparación del efecto hipolipemiante entre alirocumab y evolocumab en sujetos con hipercolesterolemia familiar heterocigota

Se trata de un estudio aleatorizado y abierto con 10 pacientes entre 18 y 70 años y con diagnóstico clínico de HFHe. Cinco recibieron 75 mg de alirocumab cada dos semanas, y los otros cinco, 140 mg de evolocumab cada dos semanas. Se analizaron medias de cLDL al inicio del estudio y a las 4, 6 y 12 semanas. El cLDL medio fue de 277 y 229 mg/dl en los grupos de evolocumab y alirocumab, respectivamente, sin encontrar diferencias en la respuesta hipolipemiante entre los dos fármacos.

Este es el único estudio en el que se compara el efecto de los dos inhibidores de PCSK9 de los que disponemos en la actualidad en sujetos con HFHe. El estudio tiene muchas limitaciones, ya que los sujetos incluidos son muy pocos, es un estudio abierto y las dosis de los dos fármacos no son equivalentes, a pesar de lo cual se demuestra la potencia de ambos fármacos y una eficacia semejante, lo que confirma que son una excelente opción de tratamiento en pacientes con HFHe que no alcanzan sus objetivos de cLDL[22].

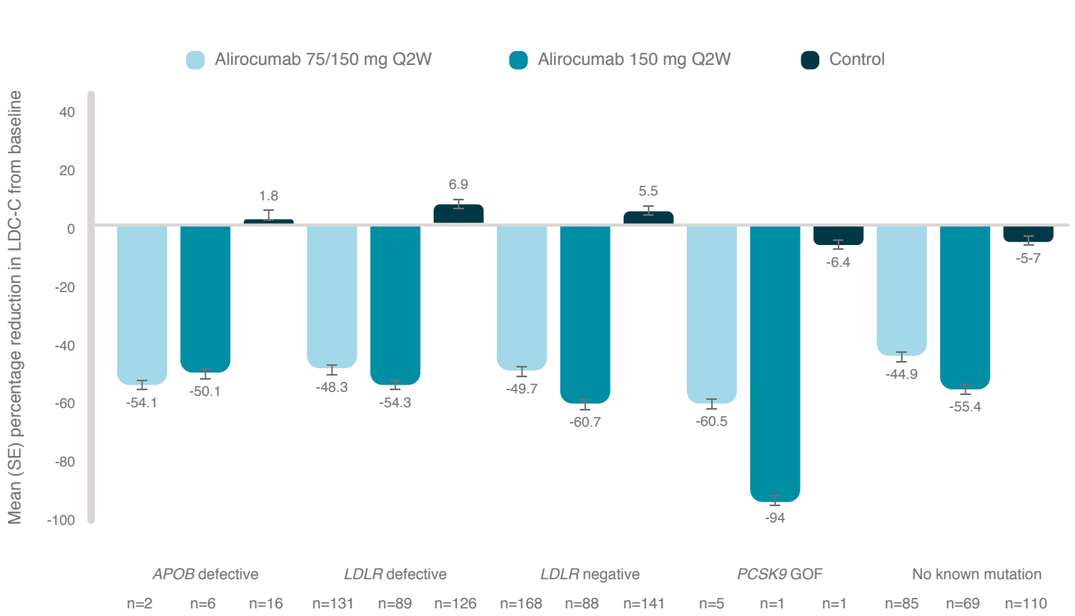


Figura 6. Respuesta hipolipemiante con alirocumab en sujetos con HFHe según la mutación causal. Descenso porcentual del cLDL en la semana 24 (adaptado de Defesche, et al.[21]).

12. Resolución de xantelasmas palpebrales con alirocumab en un paciente con hipercolesterolemia familiar heterocigota

En esta descripción de nuestro grupo pudimos comprobar la regresión de estos depósitos de lípidos en un periodo de tiempo muy corto. Los xantelasmas son depósitos de grasa superficiales alrededor de los párpados, comúnmente presentes en diferentes hiperlipidemias y asociados con un mayor riesgo cardiovascular. Las estatinas u otros tratamientos hipolipemiantes no suelen modificarlos. El trabajo presenta el caso de un varón de mediana edad con niveles muy elevados de cLDL desde la juventud debido a una HFHe genéticamente definida. Presentaba grandes xantelasmas en ambos párpados, a pesar del tratamiento prolongado con estatinas y ezetimiba, que desaparecieron tras el tratamiento con 75 mg de alirocumab cada dos semanas durante 26 meses (Fig. 7). Su cLDL pasó de 164 a 47 mg/dl con alirocumab[23]. Este caso fue el primero en la literatura científica que demostró la regresión de un xantelasma con la inhibición de PCSK9. Este caso demuestra que se puede lograr la regresión de las lesiones de lípidos cutáneos con concentraciones de cLDL muy bajas.

Figura 7. Detalles de la evolución de xantelasmas palpebrales con alirocumab (adaptado de Civeira, et al.[23]).

13. Efecto del tratamiento con inhibidores de PCSK9 en los xantomas tendinosos en sujetos con hipercolesterolemia familiar

Los xantomas tendinosos son depósitos lipídicos con una estructura muy semejante a la de los depósitos arteriales de la arterioesclerosis. Los xantomas aquíleos son muy característicos de la HFHe y su presencia es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad coronaria[24]. En este estudio, nuestro grupo analizó el efecto del tratamiento con un inhibidor de PCSK9, alirocumab o evolocumab, en la evolución de los xantomas tendinosos. Medimos el tamaño del tendón de Aquiles por ecografía en 48 HFHe con (n = 24) y sin (n = 24) inhibidores de PCSK9 durante al menos un año. El tiempo de exposición a los inhibidores de PCSK9 en los casos fue de 2,96 ± 1,33 años. El cLDL disminuyó un 80,8% en los casos y un 56,9% en los controles. Hubo una disminución en el tamaño máximo y medio de los xantomas (–5,03 y –5,32%, respectivamente) en los HFHe en tratamiento con inhibidores de PCSK9, pero no en los controles (+3,97 y +3,16%, respectivamente; p = 0,01). El tratamiento con inhibidores de PCSK9 se asoció de forma independiente con la reducción de los xantomas. La conclusión resulta evidente: la adición de un inhibidor de PCSK9 a la estatina y ezetimiba resulta en una mayor disminución del cLDL y de los xantomas tendinosos después de tres años de tratamiento[25].

14. Conclusiones

Desde la primera publicación en el año 2012, los resultados de alirocumab en pacientes con HFHe han demostrado que es un fármaco de enorme utilidad en esta enfermedad. La dosis de 150 mg cada dos semana reduce el cLDL > 60% con independencia de la concentración basal del cLDL, la mutación responsable de la HF, la edad del paciente o el tratamiento basal hipolipemiante. Su eficacia y su seguridad son muy buenas y semejantes a las encontradas en otras poblaciones. En los pacientes en tratamiento con LDL-aféresis, alirocumab logra en la mayor parte de los casos hacer innecesario este procedimiento, ya que los pacientes alcanzan objetivos terapéuticos sin necesidad de este complejo procedimiento. La respuesta en los sujetos HFHo es más variable y depende de la actividad residual del receptor LDL que mantengan, pero debe intentarse en todos ellos, ya que muchos logran reducciones > 35% del cLDL. El programa clínico de alirocumab demuestra que es un fármaco muy potente y seguro en la HF, y una herramienta fundamental en el arsenal terapéutico de esta enfermedad.

Bibliografía

1. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. J Clin Invest. 2003; 111:1795-803.
2. Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2004;173:55-68.
3. Bertolini S, Pisciotta L, Rabacchi C, Cefalù AB, Noto D, Fasano T, et al. Spectrum of mutations and phenotypic expression in patients with autosomal dominant hypercholesterolemia identified in Italy. Atherosclerosis. 2013;227:342-8.
4. Berberich AJ, Hegele RA. The complex molecular genetics of familial hypercholesterolaemia. Nat Rev Cardiol. 2019;16:9-20.
5. Cameron J, Holla ØL, Ranheim T, Kulseth MA, Berge KE, Leren TP. Effect of mutations in the PCSK9 gene on the cell surface LDL Receptors. Hum Mol Genet. 2006;15:1551-8.
6. Cenarro A, Etxebarria A, de Castro-Orós I, Stef M, Bea AM, Palacios L, et al. The p.Leu167del Mutation in APOE Gene Causes Autosomal Dominant Hypercholesterolemia by Down-regulation of LDL Receptor Expression in Hepatocytes. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(5):2113-21.
7. Schuster H. High risk/high priority: familial hypercholesterolemia-a paradigm for molecular medicine. Atheroscler Suppl. 2002;2:27-30.
8. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, 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;34:3478-90.
9. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2011;5(3Suppl):S1-8.
10. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, Stahl N, Logan D, Smith WB, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. N Engl J Med. 2012;366:1108-18.
11. Stein EA, Gipe D, Bergeron J, Gaudet D, Weiss R, Dufour R, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. Lancet. 2012;380:29-36.
12. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. Eur Heart J. 2015;36:2996-3003.
13. Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, deGoma E, Duell PB, Hohenstein B, et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia undergoing lipoprotein apheresis: Rationale and design of the ODYSSEY ESCAPE trial. J Clin Lipidol. 2016;10:627-34.
14. Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, Cornier MA, Duell PB, Hohenstein B, et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. Eur Heart J. 2016;37:3588-95.
15. Goldberg AC, Dunbar RL, Hemphill L, Babirak SP, Wilson G, Wooten M, et al. A retrospective analysis of clinical use of alirocumab in lipoprotein apheresis patients. J Clin Lipidol. 2020;14:818-24.
16. Ginsberg HN, Tuomilehto J, Hovingh GK, Cariou B, Santos RD, Brown AS, et al. Impact of Age on the Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. Cardiovasc Drugs Ther. 2019;33:69-76.
17. Krempf M, Hopkins PN, Bruckert E, Lee S, Donahue S. Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients With Autosomal Dominant Hypercholesterolemia Associated With Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Gain-of-Function or Apolipoprotein B Loss-of-Function Mutations. Am J Cardiol. 2020;125:880-6.
18. Hopkins PN, Krempf M, Bruckert E, Donahue S, Yang F, Zhang Y, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of alirocumab in patients with familial hypercholesterolemia associated with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 gain-of-function or apolipoprotein B loss-of-function mutations. J Clin Lipidol. 2019;13:970-8.
19. Gaudet D, López-Sendón JL, Averna M, Bigot G, Banach M, Letierce A, et al. Safety and efficacy of alirocumab in a real-life setting: the ODYSSEY APPRISE study. Eur J Prev Cardiol. 2020;zwaa097.
20. Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ, Guyton JR, Baccara-Dinet MT, Lorenzato C, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or Higher. Cardiovasc Drugs Ther. 2016;30:473-83.
21. Defesche JC, Stefanutti C, Langslet G, Hopkins PN, Seiz W, Baccara-Dinet MT, et al. Efficacy of alirocumab in 1191 patients with a wide spectrum of mutations in genes causative for familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2017;11:1338-46.
22. Ceballos-Macías JJ, Lara-Sánchez C, Flores-Real J, Aguilar-Salinas CA, Ortega-Gutiérrez G, Vargas-Sánchez J, et al. PCSK-9 Inhibitors in a Real-World Setting and a Comparison Between Alirocumab and Evolocumab in Heterozygous FH Patients. J Endocr Soc. 2020;5(1):bvaa180.
23. Civeira F, Perez-Calahorra S, Mateo-Gallego R. Rapid resolution of xanthelasmas after treatment with alirocumab. J Clin Lipidol. 2016;10:1259-61.
24. Civeira F, Castillo S, Alonso R, Meriño-Ibarra E, Cenarro A, Artieda M, et al; Spanish Familial Hypercholesterolemia Group. Tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia are associated with cardiovascular risk independently of the low-density lipoprotein receptor gene mutation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25:1960-5.
25. Bea AM, Perez-Calahorra S, Marco-Benedi V, Lamiquiz-Moneo I, Jarauta E, Mateo-Gallego R, et al. Effect of intensive LDL cholesterol lowering with PCSK9 monoclonal antibodies on tendon xanthoma regression in familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2017;263:92-6.

Caso Clínico

Mujer con ateromatosis difusa e hipercolesterolemia genética

Fernando Civeira, Victoria Marco-Benedí y Estíbaliz Jarauta
Unidad Clínica y de Investigación en Lípidos y Arteriosclerosis
Hospital Universitario Miguel Servet
Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón)
CIBERCV
Universidad de Zaragoza
Zaragoza

Correspondencia:
Fernando Civeira
Unidad Clínica y de Investigación en Lípidos y Arteriosclerosis
Hospital Universitario Miguel Servet
Avda. Isabel la Católica, 1-3
50009 Zaragoza
E-mail: civeira@unizar.es

1. Caso clínico

Mujer de 69 años de edad remitida a nuestra unidad por hipercolesterolemia y arterioesclerosis generalizada. Antecedentes familiares de hipercolesterolemia ligera en ambos progenitores, sin precisar cifras, pero cree que siempre inferiores a 300 mg/dl, y sin historia de enfermedad cardiovascular prematura en ninguno de ellos. Es hija única y madre de dos hijos sanos, uno de ellos de 37 años con cifras de colesterol total de 280 mg/dl.

Fumó ocasionalmente, pero nunca más de dos cigarrillos al día, hasta hace ocho años. No consume alcohol, camina 60 min al día despacio. Hipertensión arterial de grado I desde hace cinco años.

Isquemia crónica arterioesclerótica de grado IIB por estenosis aortoilíaca bilateral, revascularizada hace 10 años con angioplastia ilíaca común bilateral y colocación de *stent* en ilíaca común derecha. Mantiene claudicación gemelar bilateral a unos 200 m desde hace cuatro años. Doble *bypass* aortocoronario por estenosis grave de primera porción de descendente anterior y obstrucción de coronaria derecha hace seis años, a la edad de 62 años, por episodio de ángor inestable.

Sus concentraciones lipídicas sin tratamiento hipolipemiante corresponden al episodio de revascularización de hace 10 años: colesterol total, 280 mg/dl; triglicéridos, 88 mg/dl; colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL), 49 mg/dl, y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) (calculado), 213 mg/dl. El resto de la analítica general, incluyendo glucosa, creatinina, hormonas tiroideas, enzimas hepáticas y proteínas totales, era normal.

En su primera visita a la unidad llevaba tratamiento con 80 mg/día de atorvastatina, 75 mg/día de clopidogrel, 15 mg/día de lansoprazol, 25 mg/día de losartán y 10 mg/día de escitalopram. Refería que la respuesta a la medicación hipolipemiante siempre había sido muy pobre, manteniendo niveles de colesterol total en torno a 220 mg/dl.

En la exploración física se detecta: tensión arterial, 144/88 mmHg; índice de masa corporal, 26,1 kg/m^2; cintura, 93 cm; no existía arco corneal ni xantomas tendinosos; tonos cardíacos rítmicos a 80 por minuto con soplo 2/6 protosistólico aórtico, latían pedias, tibiales posteriores, poplíteas y femorales.

La analítica de sangre con 80 mg/día de atorvastatina era la siguiente: colesterol total, 223 mg/dl; triglicéridos, 132 mg/dl; colesterol HDL, 55 mg/dl; cLDL (calculado), 142 mg/dl; apolipoproteína A1, 145 mg/dl; apolipoproteína B, 124 mg/dl, y lipoproteína (a), 291 mg/dl.

La ecografía carotídea mostró ateromatosis difusa, con placas calcificadas en bulbos y ambas carótidas internas con estenosis del 60% al inicio de carótida interna izquierda y aceleración del flujo,

con una velocidad postestenosis de 136 mm/s. La angio-tomografía computarizada de troncos supraaórticos confirmó la estenosis en torno al 60% de carótida interna izquierda (Fig. 1).

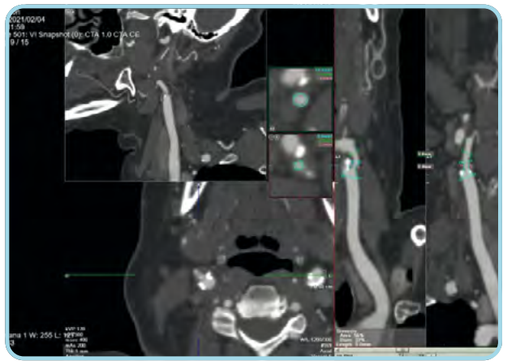


Figura 1. Angio-TC de troncos supraórticos con detalle de la estenosis de carótida interna izquierda.

Se modificó el tratamiento hipolipemiante sustituyendo atorvastatina por 20 mg/día de rosuvastatina y 10 mg/día de ezetimiba. A los dos meses del tratamiento combinado, los resultados lipídicos fueron los siguientes: colesterol total, 201 mg/dl; triglicéridos, 143 mg/dl; colesterol HDL, 66 mg/dl; cLDL (calculado), 106 mg/dl; apolipoproteína A1, 182 mg/dl, y apolipoproteína B, 116 mg/dl.

A raíz de sus antecedentes de enfermedad avanzada multivascular sintomática, se inició tratamiento con 150 mg/dl de alirocumab cada 14 días asociado a 20 mg de rosuvastatina y 10 mg de ezetimiba. A los tres meses su perfil lipídico fue el siguiente: colesterol total, 129 mg/dl; triglicéridos, 112 mg/dl; colesterol HDL, 63 mg/dl; cLDL (calculado), 43 mg/dl; apolipoproteína A1, 166 mg/dl, y apolipoproteína B, 56,8 mg/dl.

En los últimos tres años ha seguido este tratamiento, permaneciendo asintomática. En el último control, los datos eran: colesterol total, 127 mg/dl; triglicéridos, 106 mg/dl; colesterol HDL, 62 mg/dl; cLDL (calculado), 46 mg/dl; apolipoproteína A1, 162 mg/dl; apolipoproteína B, 53,1 mg/dl, y lipoproteína(a), 156 mg/dl. La evolución de las concentraciones del cLDL con los distintos tratamientos se resumen en la figura 2.

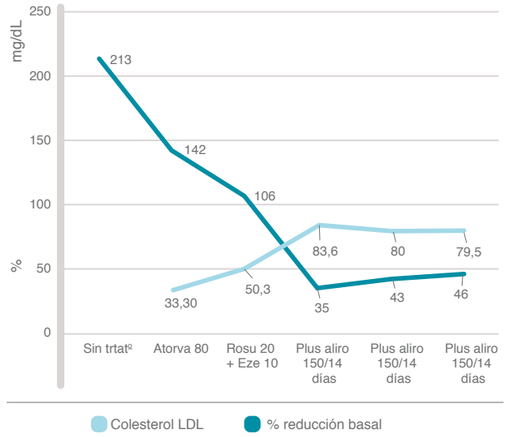


Figura 2. Evolución del cLDL con los diferentes tratamientos hipolipemiantes.

2. Comentario

La paciente fue diagnosticada en nuestra unidad de una hipercolesterolemia genética debida a hiperlipoproteína (a) [hiper-Lp(a)]. Si se multiplica su concentración de Lp(a) por 0,3, se calcula el colesterol transportado por la Lp(a), que es una parte del cLDL total. Por tanto, si se sustrae el colesterol Lp(a) de su cLDL, nos damos cuenta de que su cLDL no vinculado a Lp(a) se sitúa en torno a 100 mg/dl, es decir, dentro de cifras normales. Por tanto, este es un caso de una forma de hipercolesterolemia genética que simula la hipercolesterolemia familiar. Nuestro grupo describió hace 15 años que, en aproximadamente el 5% de los sujetos con diagnóstico clínico de hipercolesterolemia familiar y sin mutaciones en los genes candidatos, la etiología de su hipercolesterolemia era la hiper-Lp(a)[1]. Estos porcentajes han sido confirmados más recientemente por el grupo de Copenhague[2]. Las características clínicas de la hiper-Lp(a) incluyen hipercolesterolemia con aumento de cLDL, ateromatosis difusa prematura, calcificaciones vasculares y mayor riesgo de enfermedad valvular aórtica[3]. Como las estatinas no modifican la concentración de Lp(a), es típico que la respuesta hipolipemiante en estos sujetos sea menor de lo esperado en los tratamientos con estatinas. Todos estos datos se dan en nuestro caso, que es paradigmático de hipercolesterolemia por hiper-Lp(a).

Los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 reducen la concentración de Lp(a), por lo que son eficaces bajando tanto el colesterol-Lp(a) como el cLDL no transportado en la Lp(a), y esto hace que este grupo de sujetos se beneficie especialmente de este grupo farmacológico[4].

Bibliografía

1. Meriño-Ibarra E, Puzo J, Jarauta E, Cenarro A, Recalde D, García-Otín AL, et al. Hyperlipoproteinaemia(a) is a common cause of autosomal dominant hypercholesterolaemia. J Inherit Metab Dis. 2007;30:970-7.
2. Sjouke B, Yahya R, Tanck MWT, Defesche JC, de Graaf J, Wiegman A, et al. Plasma lipoprotein(a) levels in patients with homozygous autosomal dominant hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2017;11:507-14.
3. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. J Am Coll Cardiol. 2017;69:692-711.
4. Szarek M, Bittner VA, Aylward P, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Diaz R, et al; ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Lipoprotein(a) lowering by alirocumab reduces the total burden of cardiovascular events independent of low-density lipoprotein cholesterol lowering: ODYSSEY OUTCOMES trial. Eur Heart J. 2020;41:4245-55.

03

Artículo de Revisión

Reducción del riesgo cardiovascular y no cardiovascular con alirocumab

José Tuñón Fernández[1,2,3,4], Miguel Orejas Orejas[1,4] y Antonio Piñero Lozano[1,4]
[1]Servicio de Cardiología
Fundación Jiménez Díaz
Madrid
[2]Laboratorio de Patología Vascular
Fundación Jiménez Díaz
Madrid
[3]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV)
Madrid
[4]Universidad Autónoma de Madrid, Madrid

Correspondencia:
José Tuñón Fernández
Servicio de Cardiología
Fundación Jiménez Díaz
Av. Reyes Católicos, 2
28040, Madrid
E-mail: jtunon@fjd.es

1. Introducción

La demostración en 2004 del estudio PROVE-IT *(PRavastatin Or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy)* de que los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) debían reducirse por debajo de 70 mg/dl[1] hizo que estos fármacos no fueran suficientes para conseguir este objetivo. Así, en este estudio el 37% de los pacientes no consiguieron este objetivo pese a recibir tratamiento intensivo con 80 mg/día de atorvastatina[2]. La aparición de ezetimiba tampoco consiguió solucionar el problema, ya que es un fármaco que reduce el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) solo un 20%. Si además añadimos que hay pacientes que no toleran las estatinas, estaba claro que se necesitaban nuevos tratamientos que disminuyeran el cLDL para poder conseguir los objetivos deseables de tratamiento.

2. Beneficio clínico de los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9: primeras evidencias

La aparición de los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9) ha abierto una nueva oportunidad en el tratamiento de las dislipemias. Como se explica en otro capítulo de esta monografía, estos fármacos disminuyen los niveles de cLDL en un 50-60%, así como los de colesterol total y colesterol no HDL (lipoproteína de alta densidad). Pero además tienen un efecto más amplio sobre los lípidos, de modo que disminuyen también los triglicéridos y la lipoproteína (a) [Lp(a)], y elevan los de HDL y su componente principal, la apolipoproteína A1[3].

En 2015 se publicó el ensayo clínico ODYSSEY LONG-TERM *(Safety and Tolerability of Alirocumab [SAR236553/REGN727] Versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia),* que comenzó a mostrar el potencial de alirocumab[3]. En él se incluyeron 2.341 pacientes con hipercolesterolemia familiar o alto riesgo cardiovascular que permanecían con cLDL ≥ 70 mg/dl pese a recibir máximo tratamiento hipolipemiante tolerado. Además de observar una marcada reducción de cLDL, el número de pacientes incluidos y un seguimiento más largo de lo habitual en estos ensayos fueron suficientes para que se observara una disminución de la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal en los pacientes tratados con alirocumab. Pese a que el número de eventos era bajo, estos datos ya sugerían que este fármaco podía proporcionar excelentes resultados.

3. Beneficio clínico de los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9: ensayos FOURIER y ODYSSEY OUTCOMES

El primero de los dos grandes ensayos clínicos publicados con iPCSK9 fue el FOURIER, en 2017[4].

En él se incluyeron 27.564 pacientes con ateroesclerosis crónica y sin un buen control lipídico, definido como cLDL ≥ 70 mg/dl, no HDL ≥ 100 mg/dl o apolipoproteína B (ApoB) ≥ 80 mg/dl recibiendo estatinas. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir evolocumab (140 mg cada dos semanas o 420 mg cada mes por vía subcutánea) o placebo. La ateroesclerosis crónica se definía como historia previa de IAM, ictus no hemorrágico o arteriopatía periférica, además de algún factor adicional de riesgo, como ser diabético, tener al menos 65 años o haber tenido un IAM o un ictus no hemorrágico en los seis meses previos. Tras un seguimiento de 2,2 años, solo el 9,8% de los pacientes tratados con este fármaco desarrollaron el objetivo principal compuesto de muerte cardiovascular, IAM, ictus, ingreso por angina inestable o revascularización coronaria, frente a un 11,3% en el grupo de placebo ($p < 0,001$), lo que significa una reducción del riesgo relativo del 15%. Evolocumab también disminuyó el objetivo secundario compuesto por muerte cardiovascular, IAM o ictus (5,9 vs. 7,4%; $p < 0,001$), con una reducción del riesgo relativo del 20%.

En 2018 se publicaron los resultados del ensayo ODYSSEY OUTCOMES, con pacientes que habían tenido un síndrome coronario agudo (SCA) en el año anterior[5]. En este ensayo los pacientes debían estar en tratamiento hipolipemiante máximo tolerado y, pese a ello, no haber alcanzado un objetivo lipídico adecuado, definido de modo similar al estudio FOURIER (Figura 1). Se incluyeron 18.924 pacientes, los cuales fueron aleatorizados a 75 mg cada 15 días de alirocumab o placebo. A diferencia del FOURIER, en el estudio ODYSSEY OUTCOMES la dosis del fármaco no se mantenía fija durante todo el ensayo, sino que se buscaba un objetivo de cLDL de 25-50 mg/dl. Para conseguirlo se ajustaba la dosis, de modo que se incrementaba a 150 mg cada 15 días si el cLDL permanecía en niveles superiores a 50 mg/dl, y se pasaba a placebo si el cLDL era menor de 15 mg/dl en dos determinaciones consecutivas. Debido a este diseño, las cifras de cLDL en el grupo de alirocumab al final del estudio eran de 66 mg/dl si se analizaba según intención de tratar y de 53 mg/dl según el tratamiento recibido en realidad. Estas cifras estaban pues lejos de los 30 mg/dl observados en el FOURIER con evolocumab a dosis fijas. Pese a esto, en los pacientes tratados con alirocumab también se apreció una disminución del riesgo relativo del 15% de desarrollar el objetivo principal, que era el compuesto por muerte coronaria, IAM no fatal, ictus isquémico fatal o no fatal o angina inestable que requería hospitalización (9,5 vs. 11,1%; $p < 0,001$). Así pues, hacía falta tratar 63 pacientes para reducir un evento en la población global del ODYSSEY. Según estos datos, y como se explica en otro capítulo de esta monografía, en las guías clínicas[6] de la *European Society of Cardiology* se aconseja añadir un iPCSK9 si no se consiguen los objetivos de cLDL en prevención secundaria y se ha reducido el objetivo de cLDL a 55 mg/dl para pacientes de muy alto riesgo.

Diseño del estudio Odyssey

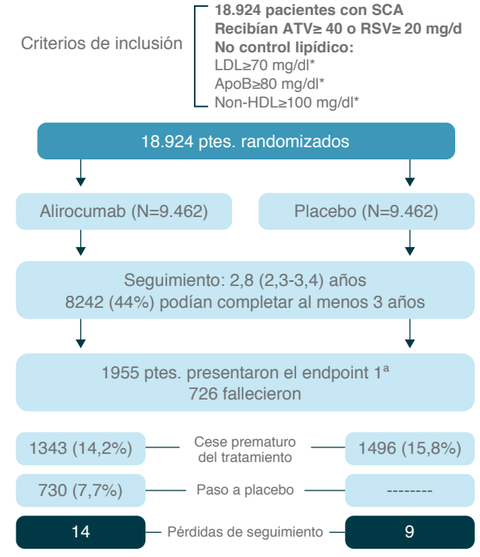


Figura 1. Diseño del ensayo clínico ODYSSEY OUTCOMES. El Objetivo primario era muerte coronaria, IAM no fatal, ictus isquémico fatal o no fatal o angina inestable que requería hospitalización.
ApoB: *Apolipoproteína B;* ***ATV:*** *Atorvastatina;* ***LDL:*** *Colesterol LDL;* ***No-HDL:*** *colesterol no-HDL (High-density lipoprotein);* ***RSV:*** *Rosuvastatina;* ***SCA:*** *Síndrome coronario agudo.*

4. Alirocumab se asocia a una reducción de la mortalidad total

En los primeros estudios publicados con estatinas se podía encontrar no solo una reducción de eventos cardiovasculares, sino que esta se transformaba en una disminución de los casos de mortalidad total. Esto es muy importante, porque el último estudio en el que se encontró este beneficio fue el *Heart Protection Study,* en 2002[7]. Desde entonces no había habido más ensayos clínicos de medicación hipolipemiante en los que se evidenciaran disminuciones significativas de la mortalidad total[1,8]. Esto está relacionado, en primer lugar, con el tiempo de seguimiento, pues cuanto más largo es, más eventos se producen. En este sentido, es de interés que, en general, los seguimientos eran más largos en los estudios antiguos que en los modernos. También pueden influir otros dos factores adicionales. El primero es que las cifras de colesterol basales en los estudios clásicos eran muy elevadas, siendo un colesterol total de 212-309 mg/dl un criterio de inclusión en el ensayo 4S[9] y de 132 mg/dl el valor promedio de cLDL basal en el *Heart Protection Study*[8]. Con el paso del tiempo quedó claro que esas cifras de colesterol no se deberían permitir, y prácticamente no fue posible hacer estudios de prevención secundaria contra placebo. Por otra parte, el resto de tratamientos ha evolucionado mucho desde entonces con el uso de ß-bloqueantes, antialdosterónicos y nuevos antitrombóticos, o las mejoras en medicación antitrombótica, entre otros. Todos estos avances han reducido considerablemente la mortalidad en el brazo de placebo de los ensayos clínicos, haciendo más difícil que el brazo de tratamiento activo logre demostrar disminuciones en la mortalidad total. Así, en el *Heart Protection Study,* tras cinco años de seguimiento, la mortalidad total en el grupo de placebo fue del 14,7%. Por todo esto es muy relevante el hecho de que en el ensayo ODYSSEY OUTCOMES el tratamiento con alirocumab se asociara a una menor mortalidad total[5,10]. A pesar de que el grupo de placebo tenía una mortalidad de solo un 4,1%, en los pacientes tratados con alirocumab esta era del 3,5%, una reducción del riesgo absoluto del 0,6% y del relativo del 15%, que eran significativas.

Por otra parte, los ensayos clínicos tienen una duración relativamente corta, pero nosotros no tratamos a los pacientes por periodos de tiempo limitado, sino a más largo plazo. Por eso en el ensayo ODYSSEY OUTCOMES se examinó el efecto de alirocumab sobre la mortalidad total en aquellos pacientes que eran incluidos tres o más años antes del final previsto para el estudio, y que por tanto podían alcanzar un seguimiento de al menos tres años[10]. En ellos, la reducción del riesgo relativo de la mortalidad total pasó a ser de un 22% frente al 15% obtenido en la población global que había sido seguida únicamente durante 2,8 años.

Frente a estos datos, en el ensayo FOURIER, en pacientes con ateroesclerosis crónica no hubo efecto de evolocumab sobre la mortalidad total. Además, no puede postularse que esto se deba a un limitado número de eventos, ya que en el grupo placebo había un mayor número de casos de muerte por cualquier causa[4]. Evidentemente, las diferencias en el tipo de población incluida y en el diseño de ambos estudios evitan que se pueda hacer una comparación directa entre ambos.

5. Asociación de eventos cardiovasculares no fatales y mortalidad total

Un dato llamativo es que, pese a que alirocumab se asociaba a menor mortalidad total, la disminución de la mortalidad cardiovascular no alcanzaba una significación estadística. Para entender esto, primero hay que tener en cuenta que el número de muertes de origen cardiovascular es menor que el de muertes totales, existiendo menos probabilidades de obtener diferencias significativas. Sin embargo, hay otro dato importante: alirocumab se asociaba a una disminución de eventos cardiovasculares no fatales, y entre estos y la mortalidad total existía una asociación[11]. Esto es muy fácil de entender: una persona que tenga más eventos cardiovasculares no fatales tiene más posibilidades de sufrir complicaciones de otros órganos que acaben con su vida, aunque la muerte finalmente no sea registrada como de origen cardiovascular. Los datos del ensayo ODYSSEY OUTCOMES ilustraban este aspecto muy bien[11]. En el grupo de placebo, el primer evento cardiovascular que tenían los pacientes fue no fatal en 1.392 casos y fatal en 235, lo que hacía un total de 1.627 primeros eventos. En el grupo de alirocumab hubo 190 pacientes menos que sufrieron este objetivo. Sin embargo, cuando se tenían en cuenta los eventos repetidos en un mismo paciente, los sujetos del grupo de placebo tuvieron 2.905 eventos totales y la reducción de esta cifra con alirocumab fue del doble: hubo 385 eventos menos en este grupo. Además, como era de esperar, cuantos más eventos cardiovasculares no fatales tenían, más probabilidades presentaban de fallecer después (Figura 2).

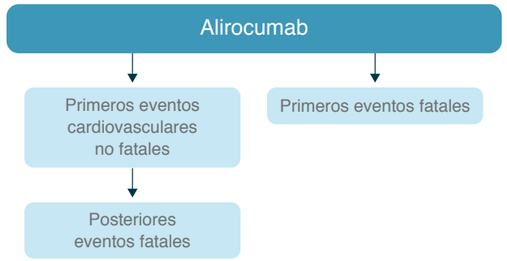


Figura 2. Efecto de alirocumab sobre eventos cardiovasculares. Reduce tanto los primeros eventos fatales como los no fatales. Además, al reducir los eventos cardiovasculares no fatales disminuyen las probabilidades de ulterior fallecimiento.

6. Efecto de alirocumab sobre la lipoproteína (a) y relación con los eventos cardiovasculares

La Lp(a) tiene características protrombóticas y proinflamatorias, y sus niveles elevados aumentan la posibilidad de sufrir eventos cardiovasculares. Los iPCSK9 reducen los niveles de esta proteína. Esto no era así con las estatinas, lo cual podría deberse a que la parte de la Lp(a) circula en plasma unida a PCSK9. Por eso, en el estudio ODYSSEY OUTCOMES se exploró la posibilidad de que el efecto de alirocumab sobre esta lipoproteína jugara algún papel en la reducción de eventos cardiovasculares obtenida por el fármaco[12]. Los niveles elevados de Lp(a) se asociaron con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares mayores y del objetivo compuesto de muerte coronaria o infarto no fatal, pero no influyeron en el desarrollo de ictus isquémico, muerte cardiovascular o muerte total[12].

Cuando se dividía la población en cuartiles de Lp(a), se observaba que la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores obtenida con alirocumab era varias veces mayor en los pacientes pertenecientes a los cuartiles más altos, de modo que el número de pacientes del cuartil más alto a tratar para evitar un evento era de solo 49. La influencia del descenso de los niveles de Lp(a) sobre la incidencia de los eventos cardiovasculares se demostraba ajustando en análisis multivariado para variables clínicas, demográficas y analíticas. En síntesis, estos resultados sugieren que alirocumab puede tener efectos adicionales a los derivados de bajar el colesterol al reducir los niveles de Lp(a).

Por otra parte, en el ensayo ODYSSEY OUTCOMES el riesgo de arteriopatía periférica se asociaba fuertemente a la existencia de niveles basales de Lp(a) elevados[13]. Además, el riesgo de tener eventos isquémicos periféricos o tromboembolismo venoso se relacionaba directamente con la magnitud de la reducción de Lp(a). Todos estos datos sugieren que la Lp(a) puede jugar un papel central en la eficacia de alirocumab para reducir eventos arteriales isquémicos periféricos y tromboembolismo venoso.

7. Efecto de los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 en pacientes con lipoproteína de baja densidad ≥ 100 mg/dl

A pesar de los beneficios descritos, hay que tener +subgrupos de pacientes con especial alto riesgo cardiovascular en los que los iPCSK9 pudieran ser más beneficiosos y, por tanto, más coste-efectivos (Figura 3). Dado que los niveles de cLDL han mostrado una estrecha correlación con la incidencia de eventos cardiovasculares, en el ensayo ODYSSEY OUTCOMES se preespecificó analizar el beneficio clínico de alirocumab en tres subgrupos de acuerdo

a los niveles basales de cLDL[5]. En este análisis se observó que los pacientes que tenían un cLDL basal ≥ 100 mg/dl presentaban una reducción de eventos cardiovasculares más marcada, de modo que la disminución del riesgo absoluto era del 3,4% frente al 1,6% de la población general, y el número de pacientes a tratar (NNT) bajaba en este subgrupo hasta 29. Datos similares se observaban en la incidencia de mortalidad, de modo que en este subgrupo los pacientes que recibían alirocumab presentaban un 1,7% menos de mortalidad en valores absolutos que los tratados con placebo, mientras que en el conjunto del estudio esta diferencia era únicamente del 0,6%. A pesar de que en el estudio FOURIER no se produjeron hallazgos similares[4], estos datos encajan con la teoría de que el cLDL es un gran determinante del riesgo cardiovascular y sugieren que un nivel de cLDL ≥ 100 mg/dl es un criterio que debe hacer valorar el uso de iPCSK9, al menos en prevención secundaria.

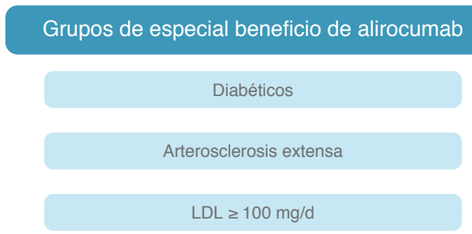


Figura 3. Grupos de especial beneficio de alirocumab.

8. Alirocumab en el paciente diabético

La diabetes constituye un factor de riesgo cardiovascular de primera magnitud para la ateroesclerosis, afectando también a otros órganos como el riñón. Por eso es muy interesante ver cuál fue el efecto de los iPCSK9 en estos subgrupos de pacientes. En el estudio FOURIER la incidencia del objetivo primario se redujo en términos absolutos en el 2,7% en los pacientes diabéticos y solo en un 1,6% en los no diabéticos[14]. De modo similar, en el estudio ODYSSEY OUTCOMES se encontró que los pacientes con diabetes tenían una mayor reducción absoluta del riesgo de eventos cardiovasculares que los no diabéticos (2,6 vs. 1,3%)[15]. En realidad, en este estudio se demuestra claramente que la reducción del riesgo relativo con alirocumab es muy similar en ambos grupos, estando en torno al 15%. Sin embargo, dado que los pacientes diabéticos tenían más eventos que los no diabéticos (16,4 vs. 8,5% para los normoglucémicos y 9,2% para los prediabéticos), esa similar reducción del riesgo relativo resultaba en una mayor disminución del riesgo absoluto de eventos cardiovasculares.

Finalmente, en ninguno de esos estudios se observó un aumento de la incidencia de diabetes ni un incremento de la glucemia o de la hemoglobina glucosilada en pacientes que recibían iPCSK9[4,5,14,15].

9. Influencia de la extensión de la ateroesclerosis en el efecto de alirocumab

Los pacientes con ateroesclerosis extensa constituyen uno de los grupos de alto riesgo en los que en teoría podría haber más beneficio con tratamiento hipolipemiante intensivo. Uno de los subestudios del ensayo ODYSSEY OUTCOMES es particularmente impactante en este sentido[16]. En él se compararon los pacientes que tenían afectados los tres territorios arteriales, es decir, coronarias, carótidas y extremidades inferiores, con los que tenían dos y los que tenían solo lesiones en las arterias coronarias. Mientras que los pacientes que solo tenían afectación coronaria desarrollaban eventos cardiovasculares en un 10,0% en el grupo de placebo, los que tenían afectados dos o tres territorios lo hacían en un 22,2 y 39,7%, respectivamente. El tratamiento con alirocumab obtenía una reducción del riesgo absoluto del 1,4 y 1,9% en los dos primeros grupos, respectivamente, y subía hasta un 13,0% en el grupo que tenía afectados los tres territorios, con un NNT de 8. Es decir, cuantos más territorios arteriales estén afectados, mayor es el riesgo de eventos cardiovasculares y más importante es también el beneficio de los fármacos hipolipemiantes. Este beneficio no se debe en exclusiva a una disminución de eventos cardíacos, sino que en este mismo ensayo se observó que los pacientes tratados con alirocumab tenían menor incidencia de ictus isquémicos que los tratados con placebo[17]. Además, no se apreciaron diferencias entre los dos grupos de tratamiento en la incidencia de ictus hemorrágico.

En otro subanálisis de este ensayo clínico se estudió la influencia de la enfermedad multivaso de modo indirecto. En él se observó que el 27,7% de los pacientes que habían sufrido una revascularización coronaria quirúrgica previa al SCA que motivó su entrada en el estudio presentaban eventos cardiovasculares, mientras que los que la habían sufrido a consecuencia del SCA lo hacían en un 7,1% y los que nunca se habían revascularizado quirúrgicamente lo desarrollaban en un 9,5%[18]. Alirocumab reducía el riesgo de eventos cardiovasculares en valores absolutos en un 6,4, 0,9 y 1,3%, respectivamente. La razón de estos resultados es que los pacientes con cirugía de *bypass* en general suelen tener más arterias coronarias afectadas que los demás y con los años esos puentes pueden ocluirse. Por tanto, ese subgrupo de pacientes con cirugía coronaria antigua son una población con enfermedad coronaria avanzada y, probablemente, con un alto porcentaje de oclusión de puentes. Sin embargo, los pacientes que tenían cirugía durante el SCA tenían una evolución excelente incluso en el grupo de placebo, puesto que el SCA había tenido lugar como mucho un año antes de la inclusión en el estudio y la cirugía coronaria garantizó una buena revascularización durante el periodo de seguimiento del estudio.

10. Alirocumab en pacientes con insuficiencia renal

El riesgo cardiovascular de los pacientes con insuficiencia renal es mayor que el de la población general. En las guías europeas de práctica clínica de dislipemia se aconseja usar estatinas con/sin ezetimiba en pacientes con insuficiencia renal de grado III-V, esto es, con filtrado glomerular por debajo de 60 ml/min/1,73 m^2, siempre que no estén en diálisis[17]. La razón para esta excepción es que en los estudios de estatinas en pacientes en diálisis no se mostraron beneficios en términos de reducción de eventos cardiovasculares. Por tanto, era especialmente interesante ver cuál era el efecto de los iPCSK9 en los pacientes renales, aunque existía la limitación de que los ensayos FOURIER y ODYSSEY OUTCOMES excluyeron pacientes con filtrados menores de 25 y 30 ml/min/1,73 m^2, respectivamente[4,5].

En el estudio FOURIER, en pacientes con ateroesclerosis crónica, evolocumab reducía significativamente la incidencia del objetivo primario del estudio en pacientes con función renal normal y filtrado glomerular entre 60 y 89 ml/min/1,73 m^2 [19]. Sin embargo, esta reducción ya no era significativa en pacientes con filtrados menores de 60 ml/min/1,73 m^2. Aunque el efecto de evolocumab sobre el objetivo secundario sí alcanzaba significación estadística, quedaba claro que el paciente renal no se comporta como los demás grupos de alto riesgo descritos anteriormente. Aquí no hay un efecto del iPCSK9 más marcado que el observado en los pacientes sin daño renal.

De forma similar, en el estudio ODYSSEY OUTCOMES la disminución de eventos cardiovasculares era significativa en pacientes con filtrados glomerulares ≥ 90 ml/min/1,73 m^2 y entre 60 y 89 ml/min/1,73 m^2, pero no en sujetos con filtrados menores de 60 ml/min/1,73 m^2 [20]. De algún modo, pues, el daño renal promueve la ateroesclerosis, pero posiblemente en estos pacientes juegan un papel importante otros componentes además de los lípidos, como la calcificación vascular, un exceso de inflamación y anomalías de la función plaquetaria. Nosotros pensamos que estos otros factores presentes en el daño renal hacen que el papel de los lípidos quede en cierto modo diluido y que el beneficio de los fármacos hipolipemiantes no sea tan evidente como en otros pacientes de alto riesgo.

En todo caso, sí debemos enfatizar de nuevo en la gran seguridad de estos fármacos, como se indica

en otro capítulo. En ninguno de los dos estudios se observó que los iPCSK9 afectaran negativamente a la función renal. Es más, ni siquiera se asociaron a más eventos adversos a ningún nivel de función renal, con la excepción de reacciones locales en el punto de la inyección, lo cual también sucede en pacientes sin daño renal.

11. Conclusiones

Alirocumab reduce de manera considerable los niveles de cLDL, además de tener otras acciones beneficiosas sobre los lípidos, como un aumento de cHDL y un descenso de Lp(a). Añadido a estatinas, alirocumab ha demostrado reducir la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes que han sufrido un SCA, llegando incluso a apreciarse una reducción de la mortalidad. Nos corresponde ahora a los médicos involucrados en el manejo de las enfermedades cardiovasculares expandir el uso de este fármaco para otorgar a los pacientes una mejor protección.

12. Conflicto de interés

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

Bibliografía

1. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2004;350:1495-504.
2. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Ray KK, Pfeffer MA, Braunwald E. Can Low-Density Lipoprotein Be Too Low? The Safety and Efficacy of Achieving Very Low Low-Density Lipoprotein With Intensive Statin Therapy: A PROVE IT-TIMI 22 Substudy. J Am Coll Cardiol. 2005;46:1411-6.
3. Robinson JG, 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;372:1489-99.
4. 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.
5. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2018;379:2097-107.
6. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41:111-88.
7. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. Lancet. 2002;360:7-22.
8. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2011;377:2181-92.
9. Scandinavian Simvastatin Survival Study G. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet. 1994;344:1383-9.
10. Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Brégeault MF, Dalby AJ, et al. Effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes. Circulation. 2019;140:103-12.
11. Szarek M, White HD, Schwartz GG, Alings M, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Alirocumab Reduces Total Nonfatal Cardiovascular and Fatal Events: The ODYSSEY OUTCOMES Trial. J Am Coll Cardiol. 2019;73:387-96.
12. Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, Bhatt DL, Diaz R, Edelberg JM, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome. J Am Coll Cardiol. 2020;75:133-44.
13. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Goodman SG, et al. Peripheral Artery Disease and Venous Thromboembolic Events After Acute Coronary Syndrome: Role of Lipoprotein(a) and Modification by Alirocumab: Prespecified Analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Randomized Clinical Trial. Circulation. 2020;141:1608-17.
14. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5:941-50.
15. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Birrnet VA, et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7:618-28.
16. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, de Silva HA, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. J Am Coll Cardiol. 2019;74:1167-76.
17. Jukema JW, Zijlstra LE, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Drexel H, et al. Effect of Alirocumab on Stroke in ODYSSEY OUTCOMES. Circulation. 2019;140:2054-62.
18. Goodman SG, Aylward PE, Szarek M, Chumburidze V, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Effects of Alirocumab on Cardiovascular Events After Coronary Bypass Surgery. J Am Coll Cardiol. 2019;74:1177-86.
19. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, Im K, Park J-G, Pineda AL, et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. J Am Coll Cardiol. 2019;73:2961-70.
20. Tuñón J, Steg PG, Bhatt DL, Bittner VA, Díaz R, Goodman SG, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Effect of alirocumab on major adverse cardiovascular events according to renal function in patients with a recent acute coronary syndrome: prespecified analysis from the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial. Eur Heart J. 2020;41:4114-23.

Caso Clínico

José Tuñón Fernández[1,2,3,4], Miguel Orejas Orejas[1,4] y Antonio Piñero Lozano[1,4]

[1]Servicio de Cardiología
Fundación Jiménez Díaz
Madrid
[2]Laboratorio de Patología Vascular
Fundación Jiménez Díaz
Madrid
[3]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV)
Madrid
[4]Universidad Autónoma de Madrid, Madrid

Correspondencia:
José Tuñón Fernández
Servicio de Cardiología
Fundación Jiménez Díaz
Av. Reyes Católicos, 2
28040, Madrid
E-mail: jtunon@fjd.es

1. Presentación

Paciente de 76 años diagnosticada de cardiopatía isquémica que acude a revisión.

2. Antecedentes

Intolerancia a las estatinas: tuvo desorientación temporoespacial en tratamiento con estatinas. El cuadro cedió al cesar el tratamiento.

Dislipemia e hipertensión arterial. Fumó hasta 12 años antes de esta consulta.

En diciembre de 2016 sufrió una hemorragia digestiva baja, observándose únicamente inflamación crónica en la unión rectosigmoidea.

3. Historia cardiovascular

En 2016 se le realizó un *bypass* aortobifemoral. Tenía un aneurisma de aorta abdominal (Fig. 1).

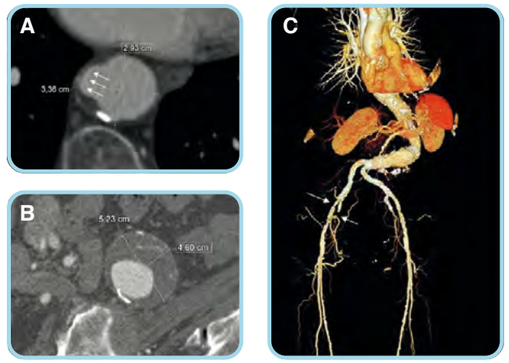


Figura 1. Angio-TC toracoabdominal en la que se objetiva una úlcera aórtica en la aorta descendente (A), aneurisma de aorta abdominal infrarrenal de 52,3 mm (B) y ateromatosis femoral derecha (C). Posteriormente fue intervenida y se le realizó un bypass aortoilíaco.

En 2017 sufrió una angina inestable. En el ECG (Fig. 2) se observó ritmo sinusal a 59 lpm, ondas Q limítrofes en III y avF, voltajes limítrofes en derivaciones de los miembros, T negativa asimétrica en v6 y aplanada en I y avL. En el ecocardiograma había hipoquinesia basal inferior con fracción de eyección del 60%, sin otras alteraciones significativas. Una coronariografía realizada en agosto de 2017 (Fig. 3) mostró una lesión grave en la coronaria derecha, que era ectásica, la cual se trató con implante de stent farmacoactivo. La paciente queda libre de angina.

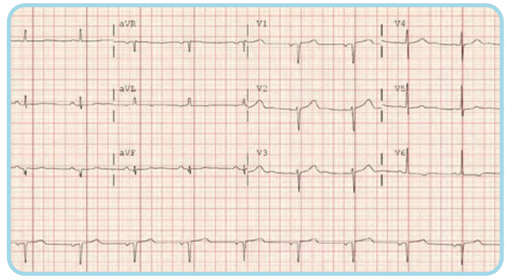


Figura 2. Electrocardiograma basal en estado asintomático durante su ingreso por angina inestable. Se observa ritmo sinusal y una dudosa cicatriz inferior.

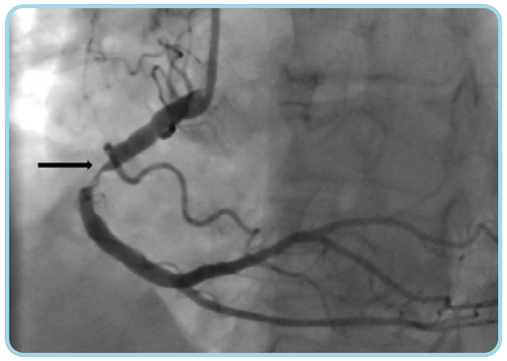


Figura 3. Coronariografía. Lesión en tercio medio de coronaria derecha, que es ectásica.

En enero de 2018 tenía un colesterol total de 182 mg/dl, con lipoproteínas de baja densidad (LDL) de 109 mg/dl, triglicéridos normales (Tabla 1) y lipoproteína (a) de 23 mg/dl. La función renal, transaminasas, creatina-cinasa y el resto de bioquímica y hemograma eran normales. En ese momento estaba en tratamiento con:

- Adiro 100: 0-1-0.
- Clopidogrel: 1-0-0.
- Ezetimiba 10: 0-0-1.
- Lisinopril/Hidroclorotiazida 20/12,5: 1-0-0.

Tabla 1. Perfil lipídico antes de iniciar tratamiento con alirocumab y durante el seguimiento

	Previo	Al mes	Al año
Colesterol total	159	190	95
LDL	159	190	95
HDL	159	190	95
No HDL	159	190	95
Triglicéridos	159	190	95

Ante la intolerancia a las estatinas y el muy elevado riesgo cardiovascular al presentar enfermedad ateroesclerótica en dos territorios, coronario y periférico[1], en mayo de 2018 se decidió iniciar tratamiento con 75 mg de alirocumab en inyección subcutánea cada 15 días. En junio de 2018 las LDL habían bajado a 42 mg/dl (Tabla 1). Esta reducción se mantuvo a lo largo del tiempo, haciéndose más pronunciada, de modo que un año después tenía LDL de 29 mg/dl. A día de hoy, la paciente sigue asintomática con los lípidos controlados.

Bibliografía

1. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, de Silva HA, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. J Am Coll Cardiol. 2019;74:1167-76.

04

Artículo de Revisión

Seguridad de alirocumab: de los ensayos al mundo real

José Luis Díaz Díaz
Unidad de Lípidos y Riesgo Cardiovascular
Servicio de Medicina Interna
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña
La Coruña
E-mail: Jose.luis.diaz.diaz@sergas.es

1. Introducción

La presente revisión tiene por objeto «celebrar» el primer quinquenio del uso de alirocumab en la práctica clínica, tras su autorización por la *European Medicines Agency* en otoño de 2015 y el establecimiento de las indicaciones para su financiación en nuestro país, en la primavera de 2016, a través del informe de posicionamiento terapéutico. Cinco años antes se habían iniciado ya los primeros estudios en fase I, habiéndose registrado desde entonces en el portal clinicaltrials.gov 41 ensayos clínicos (fases I-IV), en los que más de 15.000 sujetos han sido expuestos a alirocumab. Además, en este periodo de poscomercialización se han publicado algunos trabajos sobre su efectividad y seguridad en condiciones de práctica clínica habitual. Hay, por tanto, cuantiosa información sobre la seguridad de alirocumab que se ha tratado de recopilar, resumir y analizar a lo largo de este artículo.

2. Aspectos conceptuales

Antes de analizar la seguridad de alirocumab en el programa de desarrollo clínico ODYSSEY y en los estudios en vida real, procede repasar algunos conceptos básicos de farmacovigilancia y aspectos relacionados incluidos en los estudios como variables de seguridad. Para quienes participan o han participado como investigadores en ensayos clínicos será solo un breve recordatorio; y para el resto de los lectores, no pretende ser más que una herramienta de apoyo para una lectura crítica.

En este sentido, conviene recordar que los acontecimientos adversos que aparecen durante un ensayo clínico pueden considerarse como:

- Acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento (AA): cualquier acontecimiento que afecte a la salud de un individuo que participa en un estudio de investigación y que aparece tras el inicio del tratamiento en estudio, así como cualquier empeoramiento en frecuencia o intensidad de hallazgos clínicos previamente presentes. Se considera también como AA cualquier alteración en los signos vitales, pruebas de laboratorio o electrocardiograma que sea sintomática, requiera tratamiento, precise de una consulta a un especialista o requiera de una discontinuación o modificación de dosis del producto en investigación, según protocolo. En este sentido, en el programa ODYSSEY se optó por considerar AA y monitorizar estrechamente a los pacientes en los que apareciese anemia (descenso de hemoglobina > 1,5 g/dl en cualquier visita postaleatorización), trombopenia (< 100.000/mm^3 una vez excluida la pseudotrombopenia inducida por EDTA), neutropenia (< 1.500/mm^3) o fracaso renal (rápido aumento de creatinina sérica > 1,6 mg/dl o descenso del aclaramiento de creatinina por debajo de 50 ml/min). Los AA se clasifican según su intensidad en leves, moderados y graves. Hay que resaltar que no necesariamente tiene que haber una relación causal entre un AA concreto y el fármaco en investigación.

- Acontecimientos adversos serios (AAS): se considera como tal cualquier AA que provoque la muerte o suponga un riesgo vital, requiera o prolongue una hospitalización, produzca una anomalía congénita o defecto al nacer, provoque una incapacidad persistente significativa o sea considerado médicamente importante. Este último criterio, aunque queda de alguna manera al arbitrio de los investigadores, habitualmente se refiere a acontecimientos que requieren asistencia médica intensiva (alergia con broncoespasmo, discrasias sanguíneas, síncope, convulsiones...), a aquellos que generan abuso o dependencia al fármaco u

otros como los intentos autolíticos, la aparición de cáncer o erupciones cutáneas ampollosas. Todos los AAS deben ser notificados de forma inmediata desde el momento de su conocimiento (< 24 h).

- Acontecimientos adversos serios sospechados e inesperados (AASSI): son AAS cuya naturaleza o gravedad no es esperada; es decir, no concuerda con la información sobre seguridad recogida en el cuaderno sobre el producto en investigación.

- Acontecimientos adversos de especial interés (AAEI): potenciales riesgos (serios o no) que en teoría se podrían considerar asociados a una nueva clase terapéutica. Requieren documentación, monitorización y manejo estrecho y protocolizado. En función de las características farmacológicas de alirocumab (anticuerpo monoclonal humano de administración subcutánea), su capacidad para alcanzar y mantener cifras de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), habitualmente no alcanzadas en estudios con estatinas (< 50 mg/dl), y los conocidos efectos adversos relacionados con estas, se han preespecificado como AAEI en los protocolos de los ensayos de fase III del programa ODYSSEY los siguientes: embarazo, sobredosis (sintomática o no), reacciones locales en el lugar de la inyección (leves, moderadas o graves), reacciones alérgicas generales, alteraciones neurológicas, AA oftalmológicos (córnea, retina y nervio óptico), anemia hemolítica e hipertransaminasemia a expensas de la enzima alanina aminotransferasa (≥ 3 veces los valores normales si basalmente ya eran normales o ≥ 2 veces los valores normales si en condiciones basales ya estaban elevados). Los AA musculares (mialgias, debilidad, astenia o calambres; aumento de la creatina-fosfocinasa [CPK] > 3 o > 10 veces los valores normales y/o rabdomiólisis), neurocognitivos (confusión y delirio, alteraciones cognitivas y de la atención, demencia y condiciones amnésicas, alteraciones del pensamiento o la percepción y desórdenes mentales) y los relacionados con la diabetes *mellitus* (nueva aparición, empeoramiento del control metabólico o presencia de complicaciones) fueron considerados y manejados igual que otros AAS, aunque no fueron definidos específicamente como tales en todos los protocolos.

Mención especial merece en este campo la cuestión de la sobredosificación —sintomática o no—, y que para el caso de alirocumab hace referencia a un acontecimiento sospechado por el investigador o notificado espontáneamente por el paciente (no basado en recuentos sistemáticos de inyecciones), y definido como la administración de al menos el doble de la dosis prevista dentro del intervalo terapéutico establecido; es decir, la administración de ≥ 2 inyecciones del kit de tratamiento de doble ciego en un periodo inferior a siete días.

3. Seguridad de alirocumab en los ensayos clínicos

En este punto se analizará la seguridad de alirocumab en varios de los ensayos clínicos de fase II y la mayoría de los de fase III (Fig. 1), de mayor relevancia clínica y epidemiológica.

Antes de entrar en materia cabe recordar que, por protocolo, la recogida de AA en los distintos ensayos en fase III del programa ODYSSEY se produjo desde la firma del consentimiento informado hasta 10 semanas después de la última dosis planeada del tratamiento en estudio. Este rango también se aplicó para las extensiones en abierto *(open label extension* [OLE]).

En 2016 se publicó un análisis agrupado[1] sobre la seguridad de alirocumab en 14 ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados (placebo o ezetimiba) de fases II y III, con un rango de duración de 8 a 104 semanas (el 64,4% fueron observados hasta la semana 76). En el estudio se incluyeron 3.340 pacientes tratados con alirocumab a la dosis de 75 o 150 mg cada dos semanas (exposición equivalente a 4.029 pacientes-año), 1.276 tratados con placebo y 618 con ezetimiba. Todos los pacientes de los ensayos de fase III

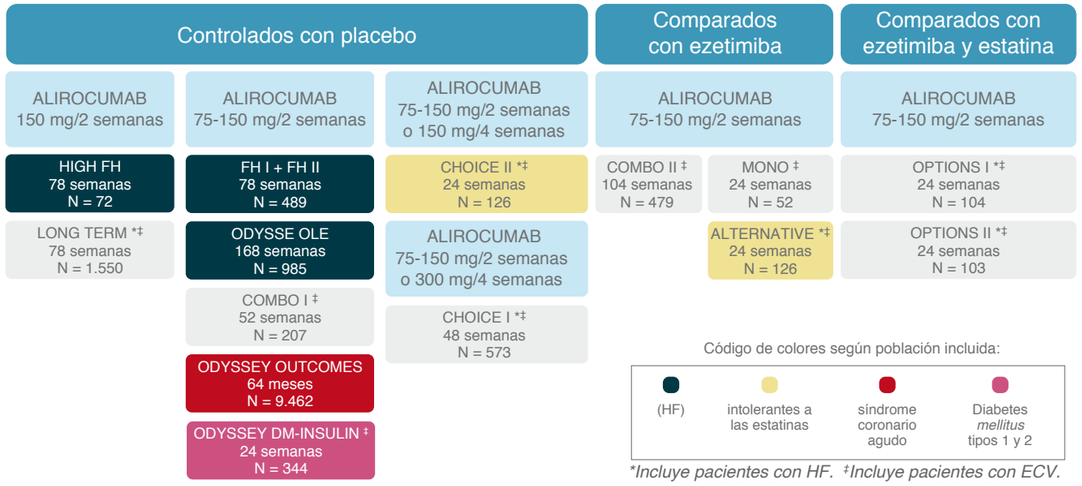


Figura 1. Ensayos de fase III (programa ODYSSEY) para análisis de seguridad.

controlados con placebo y la mayoría de los pacientes de los controlados con ezetimiba recibieron, además, la máxima dosis tolerada de estatinas. Comparada la seguridad en los distintos grupos, se observó que:

- No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la frecuencia total de AA (78,4% con alirocumab vs. 78,7% con placebo; 76% con alirocumab vs. 73,9% con ezetimiba), siendo los más frecuentes nasofaringitis, infecciones de las vías respiratorias superiores, gripe e infección urinaria (Fig. 2). Hubo, sin embargo, una mayor frecuencia de acontecimientos agrupados bajo el término «síntomas y signos de infecciones de las vías respiratorias superiores» en el grupo de alirocumab que en el de placebo (2,1 vs. 1,1%; *hazard ratio* [HR]: 1,87; intervalo de confianza [IC] 95%: 1,04-3,38), pero no frente al de ezetimiba (1,3 vs. 0,8%; HR: 1,44; IC 95%: 0,49-4,20), diferencia que fue considerada por los autores como debida al azar al no encontrar un mecanismo explicativo, a pesar de ser estadísticamente significativa. Dicho término, contemplado en el MedDRA, incluye dolor orofaríngeo —marcó la diferencia entre grupos con un 1,2 vs. 0,6%—, rinorrea, estornudos, tos y disfonía, entre otros. Esta categoría de AA no mostró una mayor incidencia en el subgrupo de pacientes que alcanzaron niveles de cLDL < 25 mg/dl.

- Tampoco hubo diferencias en la frecuencia de aparición de AAS (15,6% con alirocumab vs. 16,1% con placebo; 17% con alirocumab vs. 13,9% con ezetimiba), interrupciones (6% con alirocumab vs. 5,6% con placebo; 9,7% con alirocumab vs. 10,7% con ezetimiba) o muertes (0,6% con alirocumab vs. 1% con placebo; 0,7% con alirocumab vs. 1,5% con ezetimiba).

- Respecto a los AAEI, los AA musculares fueron los más frecuentes (Fig. 3), generalmente leves-moderados y sin diferencias significativas en la intensidad o frecuencia de aparición de síntomas (16,8% con alirocumab vs. 16,8% con placebo; 32,5% con alirocumab vs. 41,9% con ezetimiba) ni en el aumento de CPK. Tampoco hubo diferencias significativas en la incidencia de acontecimientos relacionados con la diabetes, reacciones alérgicas generales (salvo mayor frecuencia de prurito frente a placebo: 1,3 vs. 0,4%; HR: 3,15; IC 95%: 1,22-8,09), acontecimientos neurológi-

cos, hepáticos, oftalmológicos ni neurocognitivos (frecuencia < 1%, generalmente alteración de la memoria). Sí hubo, por el contrario, una mayor frecuencia de reacciones locales en el lugar de la inyección en el grupo de alirocumab frente a placebo (7,4 vs. 5,3%; HR: 1,47; IC 95%: 1,11-1,95), pero no frente a ezetimiba; sin embargo, la mayoría fueron leves y transitorias, solo motivaron la retirada de alirocumab en 2/1.000 pacientes tratados (3/1.000 en los que recibieron placebo) y en ningún caso fueron declaradas como AAS. No se detectó ningún caso de anemia hemolítica.

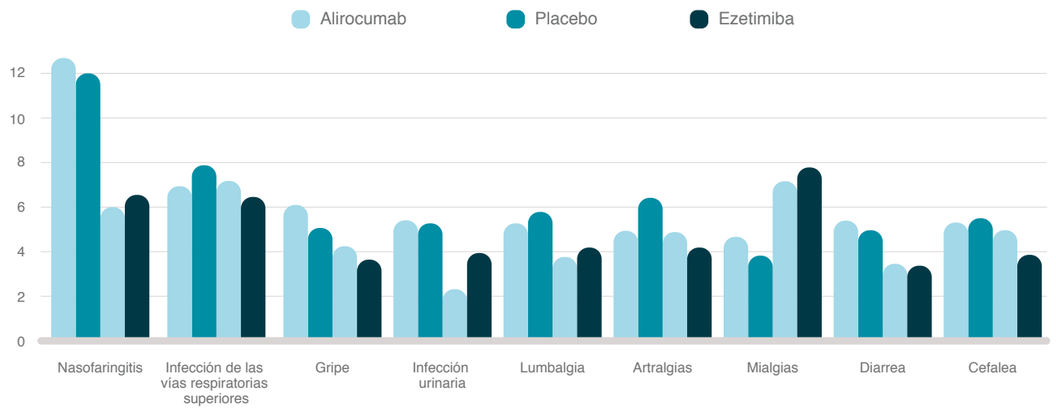
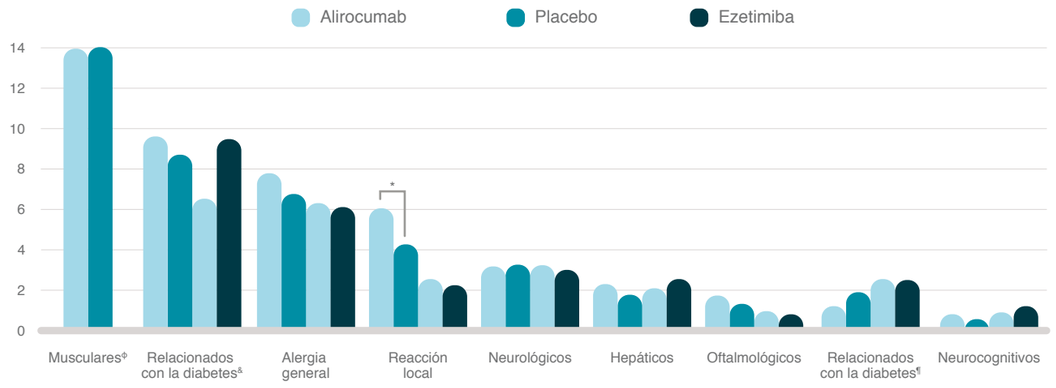


Figura 2. Frecuencia general de AA en 14 ensayos clínicos de fases II y III (%). Datos tomados de Jones, et al.[1]



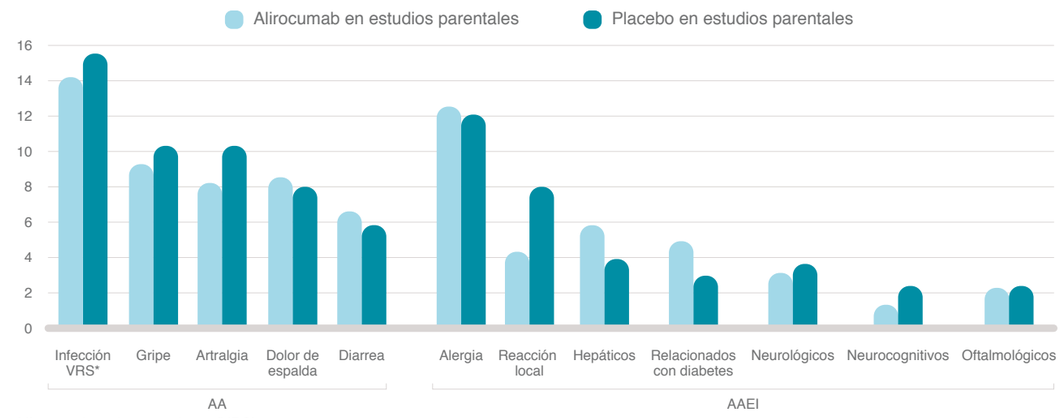
ϕ Por cuestiones de representación gráfica, solo se muestra la tasa de AA musculares de ensayos controlados con placebo.
** Única diferencia estadísticamente significativa de todos los AAEI.*
& En pacientes con historia conocida de diabetes.
¶ En pacientes sin historia previa de diabetes.

Figura 3. Incidencia de AAEI en 14 ensayos clínicos de fases II y III (tasa por cada 100 pacientes-año). Datos tomados de Jones, et al.[1].

Alirocumab a la dosis de 300 mg cada cuatro semanas se testó durante 48 semanas en 458 participantes del ensayo doble ciego y controlado con placebo CHOICE-I[2], el 68,1% de los cuales recibía tratamiento de base con la máxima dosis tolerada de estatinas (atorvastatina, rosuvastatina o simvastatina). Otros 115 pacientes recibieron la dosis de 75/150 mg cada dos semanas y 230 recibieron placebo. Se observó una mayor frecuencia de AA en los pacientes que recibieron 300 mg cada cuatro semanas (80,6%) respecto a los que recibieron 75-150 mg cada dos semanas (74,8%) o placebo (74,3%), esencialmente debido a una mayor aparición de reacciones locales en el lugar de la inyección (16,6, 9,6 y 7,8%, respectivamente), que en general fueron también leves y transitorias, y solo condicionaron la discontinuación de alirocumab en tres de los pacientes que recibían la dosis de 300 mg (0,7%). La frecuencia de otros AAEI y AAS fue consistente entre los distintos grupos de tratamiento. No se registró ningún caso de anemia hemolítica. Los pacientes con dos determinaciones consecutivas de cLDL < 25 mg/dl no experimentaron una mayor frecuencia de AA que el resto de participantes.

Para conocer mejor la seguridad de alirocumab a medio plazo en población con hipercolesterolemia familiar (HF) se diseñó el estudio ODYSSEY OLE[3].

Un total de 985 participantes de los ensayos FH I, FH II, LONG TERM (solo los diagnosticados de HF) y HIGH FH aceptaron participar en este estudio. Con independencia de que hubieran recibido alirocumab (n = 665) o placebo (n = 330) en los estudios parentales, los pacientes de los tres primeros ensayos fueron tratados de inicio con una dosis de 75 mg de alirocumab cada dos semanas, mientras que en los pacientes que provenían del HIGH FH la dosis de inicio fue de 150 mg de alirocumab cada dos semanas. Posteriormente, todos los pacientes recibieron una dosis de 75 o 150 mg de alirocumab cada dos semanas en función de los niveles de cLDL y el criterio de los investigadores. La mediana de seguimiento fue de 132 semanas (rango: 2-168), con una duración total de exposición a alirocumab de al menos 2.142 pacientes-año, no completando el estudio 86 pacientes (8,7%), en 33 de los casos (3,4%) debido a AA, sin diferencias significativas entre quienes habían recibido alirocumab o placebo en los estudios parentales. En general, presentaron algún AA un 86,2% de los pacientes, siendo el más frecuente la infección viral de las vías respiratorias superiores (14,6%), sin diferencias entre los grupos de análisis (Fig. 4). Un 21,5% de los AA fueron considerados como AAS, incluida una mortalidad del 1,4%, sin objetivarse tampoco diferencias entre grupos. Respecto a los AAEI (Fig. 4), conviene



**Vías respiratorias superiores (VRS)*

Figura 4. Frecuencia de AA generales y AAEI en el ODYSSEY OLE (%). Datos tomados de Farnier, et al.[3].

señalar que los más frecuentes fueron los episodios alérgicos (12,4%), aunque sin diferencias entre grupos, al igual que para el resto de AAEI, a excepción de las reacciones en el lugar de la inyección, que fueron menos frecuentes entre los pacientes que habían recibido alirocumab en los estudios parentales (4,3%) que entre quienes recibieron placebo (7,9%).

Un estudio relevante para la seguridad de alirocumab, además de su eficacia en la prevención de la enfermedad cardiovascular ateroesclerótica (ECVA), fue el ensayo ODYSSEY OUTCOMES[4], en el que 9.462 pacientes que habían sufrido un síndrome coronario agudo (infarto agudo de miocardio o angina inestable) con una antigüedad de 1 a 12 meses y que presentaban un cLDL ≥ 70 mg/dl, colesterol no asociado a lipoproteínas de alta densidad ≥ 100 mg/dl o apolipoproteína B ≥ 80 mg/dl fueron aleatorizados a recibir alirocumab a la dosis de 75 mg cada dos semanas —que podía aumentarse posteriormente de manera ciega a 150 mg cada dos semanas— para mantener un cLDL entre 25 y 50 mg/dl, evitando niveles sostenidos de cLDL < 15 mg/dl. En torno a un 90% de los pacientes recibía además tratamiento con estatinas de alta intensidad (40-80 mg de atorvastatina o 20-40 mg de rosuvastatina). Tras una mediana de seguimiento de 2,8 años y una exposición a alirocumab equivalente a 27.014 pacientes-año, la incidencia de AA (75,8%) fue similar a la observada en los pacientes aleatorizados a placebo (77,1%). Tampoco hubo diferencias entre grupos en la frecuencia registrada de AA que condicionaron la discontinuación del tratamiento en estudio, AAS —incluida mortalidad — ni en AAEI (Fig. 5), salvo, nuevamente, una mayor frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección en el grupo asignado a alirocumab (3,8 vs. 2,1%; p < 0,001).

Destacar que tanto en el ODYSSEY OUTCOMES como en el resto de ensayos clínicos de fase III no hubo evidencia de AASSI relacionados con alirocumab.

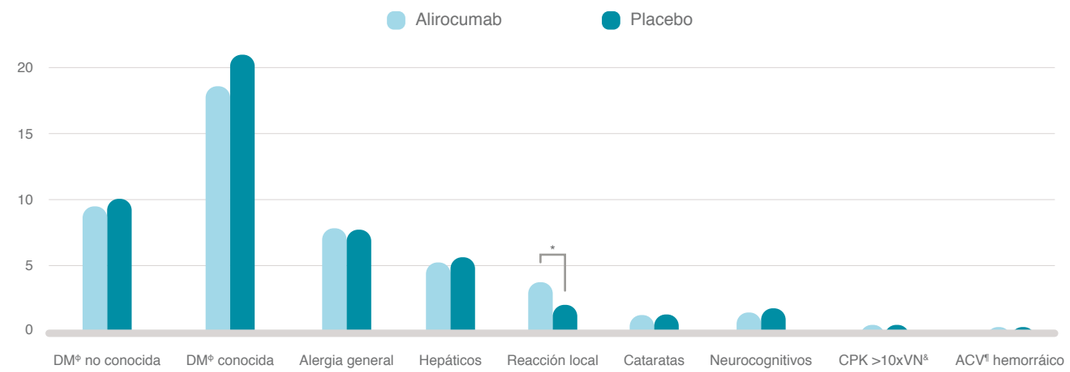
Finalmente, tres aspectos finales relacionados con la seguridad de alirocumab en los ensayos clínicos merecen un análisis particular: los acontecimientos neurocognitivos, la inmunogenicidad y la seguridad en poblacionales especiales.

El progresivo incremento de la prevalencia de demencia en los países desarrollados, vinculado entre otros aspectos al envejecimiento poblacional, y el recelo de que niveles bajos y sostenidos en el tiempo de cLDL pudieran favorecer el deterioro cognitivo, ha hecho que los denominados acontecimientos neurocognitivos fueran objeto de especial atención y seguimiento en el programa de desarrollo clínico de alirocumab y otros inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9. En general, la frecuencia de dichos acontecimientos ensayo a ensayo ha sido baja (< 3%), probablemente debido a la edad media de los participantes (< 60 años) y la corta duración de los estudios (< 3 años), no habiéndose detectado una mayor frecuencia entre quienes recibieron alirocumab que en los grupos de control. En un metaanálisis realizado al respecto[5], con datos individuales de los 3.340 pacientes que recibieron alirocumab en el análisis agrupado de los 14 ensayos clínicos expuesto al principio de este apartado, no se objetivó una frecuencia significativamente mayor de AA neurocognitivos entre estos y los pacientes del grupo de placebo (0,9 vs. 0,7%; HR: 1,24; IC 95%: 0,57-2,68) o ezetimiba (1,2 vs. 1,3%; HR: 0,81; IC 95%: 0,32-2,08), ni tampoco en quienes alcanzaron niveles de cLDL < 25 mg/dl respecto al resto. Además de lo expuesto, un problema añadido para la interpretación de estos datos es que los acontecimientos neurocognitivos fueron autoinformados por los participantes y registrados por los investigadores, sin que mediara formalmente ningún test neurocognitivo. Para subsanar esas limitaciones se diseñó el ensayo clínico R727-CL-1532: NCT02957682[6], ya concluido y pendiente de publicación, en el que pacientes entre 40 y 85 años de edad con hipercolesterolemia (familiar o no) y alto o muy alto riesgo cardiovascular fueron aleatorizados a 75 mg de alirocumab cada dos semanas (que se aumentaba a 150 mg cada dos semanas si cLDL > 50 mg/dl) o placebo, con el objetivo primario de conocer si había diferencias entre grupos respecto al cambio en la puntuación, tras 96 semanas de estudio, en la Prueba de Memoria de Trabajo Espacial de la Batería Automatizada de Test Neuropsicológicos de Cambridge.

Por problemas de inmunogenicidad y pérdida de eficacia en el tiempo, finalizó prematuramente el programa de desarrollo de bococizumab, un anticuerpo monoclonal «humanizado». Alirocumab es, sin embargo, una inmunoglobulina G de tipo 1 (IgG1) recombinante y completamente humano, derivada de ratones VelocImmune® (los genes murinos de las porciones variables de las cadenas pesadas y ligeras son reemplazados por sus homólogos humanos), con una muy baja tasa de inmunogenicidad en los distintos ensayos clínicos en los que se ha analizado. Esta cuestión fue abordada en un estudio[7] que incluyó datos agrupados de 10 ensayos clínicos con 4.747 participantes, 3.039 asignados a alirocumab y 1.708 a placebo, observándose una frecuencia mayor de anticuerpos antifármaco (AAF) entre los primeros (5,1 vs. 1%), aunque la mayoría fueron transitorios (persistencia ≥ 12 semanas en el 1,4 vs. 0,2%). No hubo diferencias significativas en la frecuencia general de AA ni AAS, incluida mortalidad, según presencia o no de AAF, objetivándose solo una mayor frecuencia de reacciones locales en el lugar de la inyección en pacientes con presencia de AAF (11,6 y 15,9% cuando eran persistentes) respecto a los que no desarrollaron AAF (5,9%), que fueron también causa más frecuente de discontinuación del tratamiento (12,3 vs. 6,5%).

Mención aparte merece el análisis de la seguridad de alirocumab en poblaciones especiales:

- Población de edad avanzada: no se han diseñado estudios específicos para conocer la eficacia y la seguridad de alirocumab en población de edad avanzada, aunque existen dos publicaciones basadas en el análisis *post hoc* de varios estudios y que aportan información al respecto. La primera de ellas es de un estudio que incluyó población con HF de los ensayos en fase III (ODYSSEY FH I, FH II, LONG TERM y HIGH FH)[8]; en total, 1.257 pacientes fueron analizados por grupos de edad (148 pacientes ≥ 65 años), no objetivándose mayor frecuencia general de AA ni de acontecimientos relacionados con la diabetes en el grupo de mayor edad, aunque sí —a destacar— una menor proporción de reacciones locales en el lugar de la inyección (8,1 vs. 14,4%



ϕ DM = Diabetes Mellitus.
** Diferencia estadísticamente significativa*
& VN = valores normales.
¶ ACV: accidente cerebrovascular.

Figura 5. Frecuencia de AAEI en el ODYSSEY OUTCOMES (%). Datos tomados de Schwartz, et al.[4].

en sujetos de 18-45 años de edad). La otra publicación[9] corresponde al análisis según grupos de edad del ensayo ODYSSEY OUTCOMES, que incluyó 5.084 pacientes ≥ 65 años (1.007 ≥ 75 años y 42 ≥ 85 años), observándose en este grupo etario una frecuencia mayor de AA (79,1 vs. 75,5% en < 65 años), AAS (29,2 vs. 22,2%), AA que condicionaron discontinuación del tratamiento (4,9 vs. 3%) y acontecimientos neurocognitivos (2,3 vs. 1,4%), aunque en ningún caso hubo diferencias entre los asignados a alirocumab o placebo.

- Embarazo, lactancia y fertilidad: por tratarse de un anticuerpo tipo IgG1, es de esperar que alirocumab atraviese la placenta, a pesar de lo cual los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales respecto al mantenimiento del embarazo y sus complicaciones o aparición de malformaciones embriofetales. El embarazo o su planificación fue un criterio de exclusión en el programa ODYSSEY. Como dato anecdótico, cabe señalar que dos pacientes que quedaron embarazadas mientras participaban en el ODYSSEY OLE[3] —se retiró alirocumab en ese momento — tuvieron un parto y neonato sin complicaciones ni malformaciones. En la ficha técnica, por tanto, no se recomienda su utilización durante el embarazo, salvo que la situación clínica de la mujer lo requiera. Está en marcha el registro *An OTIS Pregnancy Surveillance Study* para evaluar la seguridad materno-fetal de mujeres con ECVA y/o HF expuestas a alirocumab durante el embarazo.

- Diabetes *mellitus:* a pesar de que el programa ODYSSEY incluyó más de 7.000 pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) (> 25%), solo se desarrollaron dos estudios específicamente en esta población, denominados DM-INSULIN (ensayo de fase IIIb, doble ciego y controlado con placebo) y DM-DYSLIPIDEMIA (ensayo de fase IIIb/IV, abierto y comparado con tratamiento usual), en cuyo análisis agrupado[10], que incluyó a 214 pacientes asignados a alirocumab durante 24 semanas, se mostró una frecuencia similar de AA (66,7 vs. 67,3%), AAS y grado de control glucémico frente a placebo. Por otro lado, en el análisis preespecificado[11] según estatus de glucemia del ensayo ODYSSEY OUTCOMES, en los pacientes con normoglucemia o prediabetes asignados a alirocumab no hubo mayor riesgo de diabetes de nuevo diagnóstico respecto a los pacientes asignados a placebo.

- Enfermedad renal crónica: el programa de desarrollo clínico de alirocumab excluyó a pacientes con filtrado glomerular estimado (FGE) < 30 ml/min. En un estudio[12] que agrupó datos de ocho ensayos del programa ODYSSEY, se analizó la eficacia y la seguridad de alirocumab (75-150 mg cada dos semanas) en población con FGE de 30-59 ml/min (n = 467; 315 asignados a alirocumab) frente a población con FGE > 60 ml/min (n = 4.162; 2.695 asignados a alirocumab), observando que la incidencia global de AA, AAS y AA que condicionaron retirada del fármaco fue más frecuente en el grupo de pacientes con FGE < 60 ml/min, sin observarse diferencias entre los que recibieron alirocumab y los de los subgrupos de placebo, salvo la discontinuación, que fue mayor entre los primeros (10,5 vs. 7,3% en FGE < 60 ml/min; 6,2 vs. 5,9% en FGE > 60 ml/min). Sin embargo, en el análisis preespecificado del estudio ODYSSEY OUTCOMES según la función renal[13], los pacientes con FGE < 60 ml/min asignados a alirocumab no presentaron una mayor frecuencia de AA, AAS ni AAEI, incluyendo reacciones en el lugar de inyección, respecto a los que recibieron placebo. En ninguno de los estudios se relacionó alirocumab con un mayor deterioro de la función renal en el tiempo. En la práctica clínica no se requiere, por tanto, ajuste de dosis de alirocumab con FGE > 30 ml/min.

- Infección por VIH: en la actualidad está en marcha un ensayo clínico diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad de alirocumab en pacientes mayores de 40 años de edad con infección por VIH, buen estado inmunovirológico, alto riesgo cardiovascular y cLDL > 70 mg/dl.

4. Seguridad de alirocumab en los estudios en vida real

A pesar de que hay infinidad de comunicaciones sobre pequeñas series de casos, la mayoría no publicadas, para este apartado se han analizado las publicaciones de estudios multicéntricos que hayan incluido más de 100 pacientes tratados con alirocumab a las dosis recomendadas (75-150 mg cada dos semanas) y que aparezcan en la base de datos PubMed.

Responden a ese criterio tres publicaciones, cuyos resultados generales y de seguridad se resumen en la tabla 1. Previo a la comparación con los resultados de seguridad del programa ODYSSEY, hay que hacer una serie de consideraciones.

Tabla 1. Estudios en vida real con alirocumab

	Stoekenbroek, et al.[14]	PEARL[15]	PEARL-AT[16]
Número de participantes	106	612	113
Ámbito, país (prescriptores)	Holanda (especialistas)[&]	Alemania (especialistas)[¶]	Austria (endocrinología)
Reclutamiento	Hasta junio de 2017	ND	Desde septiembre de 2016 hasta julio de 2018
Periodo de análisis	ND	24 semanas	24 semanas
Hombres (%)	58,4	64,4	57,1
Edad media (años)	58	61,6	63,9 ± 9
cLDL basal (mg/dl)	169	180 ± 60	112
ECV (%)	62,6	90,2	94,6
HF (%)	67,2	50,8	39,3
DM2 (%)	16,8	27,6	20,6
Intolerancia total a las estatinas (%)	42,9	46,3	51,8
Intolerancia parcial (%)	42,9	27,6	18,8
AA (% de pacientes)	3,8	10,3	18,6
AA más frecuentes (%)	Musculares (3,4%)* Reacción local (2,6%)* Gripe-*like* (0,8%)*	Mialgia (7,7)* Disnea (3,3)* Cansancio (3,3)*	Reacción local (4,4)[¥] Gastrointestinal (4,4)[¥] Cutáneos (3,5)[¥]
AAS (% de pacientes)	ND	1,5	4,4
AA con retirada (% de pacientes)	2,5	6	8
AA con muerte (% de pacientes)	ND	0,2	0

¥ Porcentaje de pacientes con AA.
** Porcentaje de AA sobre el total de AA.*
& Especialistas en medicina vascular.
¶ Cardiólogos, diabetólogos, nefrólogos y endocrinólogos.

Primero, respecto a los ensayos clínicos, este tipo de estudios tiene conocidas limitaciones, como la calidad en la recogida, registro y comunicación de datos, así como sesgos de selección (médicos y pacientes). Segundo, en este caso, y debido a las condiciones de financiación de los distintos países (criterios de inclusión), el perfil de pacientes seleccionados es diferente. Con todo ello, hay que decir que los datos de seguridad de alirocumab en los estudios en vida real no han supuesto ningún sobresalto. Todo lo contrario, la frecuencia general de AA, AAS y AA que condicionaron la retirada del fármaco fueron muy inferiores a los registrados en el programa ODYSSEY; sin noticias, además, de AAEI ni de ningún AA nuevo y relevante que pudiera considerarse como AASSI.

Dos publicaciones para analizar por separado a pesar de haberse realizado en condiciones de práctica clínica real son la ODYSSEY APPRISE[17] y la del programa de extensión en abierto de alirocumab en EE.UU.[18]. La primera corresponde a un estudio de fase IIIb, abierto, multicéntrico (Europa y Canadá) y con un único brazo de estudio (alirocumab 75-150 mg cada dos semanas) que incluyó a 994 pacientes. Debe analizarse por separado porque utilizó criterios de inclusión que difieren de las condiciones de prescripción de alirocumab en la mayoría de los países y que, por tanto, dan lugar a una población de estudio cuyas características difieren también de las del resto de estudios en vida real: más jóvenes (edad media: 56,6 años), niveles basales de cLDL más elevados (197 ± 66 mg/dl), mayor porcentaje de HF (63,9%) y menor porcentaje de enfermedad cardiovascular (ECV) (63,5%), diabetes (15,5%) e intolerancia total a las estatinas (23,7%). En estas condiciones de estudio, el AA más frecuente fue la nasofaringitis (7,8% de pacientes), seguido de mialgia (7,1%) y cefalea (6,2%). Además, la proporción de pacientes con AA (71,6%), AAS (16,2%), AA con retirada de medicación (4,5%) y muerte (0,2%) fue superior a la de los estudios en vida real e inferior a la registrada en los ensayos clínicos, siendo también inferior a estos la frecuencia de pacientes con AAEI (1,2% neurocognitivos). Curiosamente, no se registró ningún caso de reacción local en el lugar de la inyección.

El estudio del programa de extensión en abierto de alirocumab en EE.UU. incluyó 100 pacientes con HF y/o ECV y cLDL > 160 mg/dl, los cuales fueron tratados con 150 mg de alirocumab cada dos semanas durante 24 semanas, objetivándose una proporción de pacientes con AA (61%), AAS (6%), AA con retirada de medicación (4,5%) y AAEI menor que en el estudio ODYSSEY APPRAISE, sin fallecimientos registrados.

5. Conclusiones

Tras un programa de desarrollo clínico ambicioso en el que unos 15.000 pacientes de distintos perfiles clínicos (HF, ECV, diabetes, intolerantes a estatinas) recibieron alirocumab en ensayos clínicos de fase III, con una tasa aproximada de exposición de unos 35.000 pacientes-año, no se objetivaron diferencias significativas en la tasa general de AA ni AAS respecto a los comparadores, fundamentalmente placebo y ezetimiba. Respecto a los AAEI, solo hubo diferencias en la frecuencia de reacciones locales en el lugar de la inyección, mayor en los que recibieron alirocumab, reacciones que fueron a menudo leves, transitorias y que excepcionalmente condicionaron la discontinuación del fármaco.

Los estudios en vida real (pocos, de pequeño tamaño y escaso seguimiento) no han arrojado dudas sobre la seguridad de alirocumab.

Pendientes de los resultados del estudio diseñado específicamente para valorar los efectos neurocognitivos[6], habrá que mantenerse expectantes, en cualquier caso porque la seguridad a largo plazo se desconoce, a pesar de que hay información al respecto; la de un número probablemente no despreciable de pacientes que, participando en los ensayos iniciados hace ya más de cinco años y siendo asignados en su momento a alirocumab, han continuado de forma ininterrumpida con el fármaco desde su comercialización, buena parte de ellos con niveles de cLDL < 25-50 mg/dl. Conocer esa información ayudaría a disipar algunas dudas en un escenario que, sin embargo, no es preocupante en el momento actual.

Bibliografía

1. Jones PH, Bays HE, Chaudhari U, Pordy R, Lorenzato C, Miller K, et al. Safety of Alirocumab (A PCSK9 Monoclonal Antibody) from 14 Randomized Trials. Am J Cardiol. 2016;118(12):1805-11.
2. Roth EM, Moriarty PM, Bergeron J, Langslet G, Manvelian G, Zhao J, et al.; ODYSSEY CHOICE I investigators. A phase III randomized trial evaluating alirocumab 300 mg every 4 weeks as monotherapy or add-on to statin: ODYSSEY CHOICE I. Atherosclerosis. 2016;254:254-62.
3. Farnier M, Hovingh GK, Langslet G, Dufour R, Baccara-Dinet MT, Din-Bell C, et al. Long-term safety and efficacy of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: An open-label extension of the ODYSSEY program. Atherosclerosis. 2018;278:307-14.
4. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2018;379(22):2097-107.
5. Harvey PD, Sabbagh MN, Harrison JE, Ginsberg HN, Chapman MJ, Manvelian G, et al. No evidence of neurocognitive adverse events associated with alirocumab treatment in 3340 patients from 14 randomized Phase 2 and 3 controlled trials: a meta-analysis of individual patient data. Eur Heart J. 2018;39(5):374-81.
6. National Institutes of Health (Internet): U.S. National Library of Medicine. 8 de noviembre de 2016 [citado el 26 de febrero de 2021]. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03694197
7. Roth EM, Goldberg AC, Catapano AL, Torri A, Yancopoulos GD, Stahl N, et al. Antidrug Antibodies in Patients Treated with Alirocumab. N Engl J Med. 2017;376(16):1589-90.
8. Ginsberg HN, Tuomilehto J, Hovingh GK, Cariou B, Santos RD, Brown AS, et al. Impact of Age on the Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. Cardiovasc Drugs Ther. 2019;33(1):69-76.
9. Sinnaeve PR, Schwartz GG, Wojdyla DM, Alings M, Bhatt DL, Bittner VA, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Effect of alirocumab on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes according to age: an ODYSSEY OUTCOMES trial analysis. Eur Heart J. 2020;41(24):2248-58.
10. Ray KK, Del Prato S, Müller-Wieland D, Cariou B, Colhoun HM, Tinahones FJ, et al. Alirocumab therapy in individuals with type 2 diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease: analysis of the ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA and DM-INSULIN studies. Cardiovasc Diabetol. 2019;18(1):149.
11. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(8):618-28.
12. Toth PP, Dwyer JP, Cannon CP, Colhoun HM, Rader DJ, Upadhyay A, et al. Efficacy and safety of lipid lowering by alirocumab in chronic kidney disease. Kidney Int. 2018;93(6):1397-408.
13. Tuñón J, Steg PG, Bhatt DL, Bittner VA, Díaz R, Goodman SG, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Effect of alirocumab on major adverse cardiovascular events according to renal function in patients with a recent acute coronary syndrome: prespecified analysis from the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial. Eur Heart J. 2020;41(42):4114-23.
14. Stoekenbroek RM, Hartgers ML, Rutte R, de Wijer DD, Stroes ESG, Hovingh GK. PCSK9 inhibitors in clinical practice: Delivering on the promise? Atherosclerosis. 2018;270:205-10.
15. Parhofer KG, von Stritzky B, Pietschmann N, Dorn C, Paar WD. PEARL: A Non-interventional Study of Real-World Alirocumab Use in German Clinical Practice. Drugs Real World Outcomes. 2019;6(3):115-23.
16. Leitner DR, Toplak H, Kedenko L, Steinmaurer T, Gräff V, Metzner T, et al. Efficacy and tolerability of alirocumab in Austrian clinical practice - results of the non-interventional PEARL-AT study. Curr Med Res Opin. 2020;36(9):1419-25.
17. Gaudet D, López-Sendón JL, Averna M, Bigot G, Banach M, Letierce A, et al. Safety and efficacy of alirocumab in a real-life setting: the ODYSSEY APPRISE study. Eur J Prev Cardiol. 2020:zwaa097. Online ahead of print.
18. Glueck CJ, Brown A, Goldberg AC, McKenney JM, Kantaros L, Stewart J, et al. Alirocumab in high-risk patients: Observations from the open-label expanded use program. J Clin Lipidol. 2018;12(3):662-8.

Caso Clínico

Seguridad de alirocumab

José Luis Díaz Díaz
Unidad de Lípidos y Riesgo Cardiovascular
Servicio de Medicina Interna
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña
La Coruña
E-mail: Jose.luis.diaz.diaz@sergas.es

1. Presentación

Paciente remitido a la Unidad de Lípidos en 2011 por enfermedad cardiovascular (ECV), hipercolesterolemia no controlada e intolerancia a las estatinas. Tenía entonces 55 años y los siguientes antecedentes personales:

- Sin alergias conocidas a fármacos.
- Exfumador desde 2010 (consumo acumulado aproximado de 40 paquetes-año).
- Consumo de alcohol inferior a 30 g/día.
- Tuberculosis pleural en la juventud.
- Artritis reumatoide diagnosticada en 2008. Seguido en consultas de reumatología, recibía tratamiento con rituximab (500 mg cada seis meses) desde 2011, con buen control de la enfermedad.
- Hipertensión arterial conocida y tratada con ramipril (10 mg/24 h) desde 2009.
- Obesidad.
- Prediabetes conocida desde 2011.
- Cardiopatía isquémica: síndrome coronario agudo tipo infarto agudo de miocardio (IAM) anterior con elevación de ST Killip I en 2010. Se le realizó coronariografía urgente, que objetivó coronariopatía de dos vasos (estenosis del 90% en la arteria coronaria descendente anterior y estenosis del 60% en la arteria coronaria derecha), por lo que se procedió a angioplastia primaria e implante de stent sobre arteria coronaria descendente anterior. Asintomático desde entonces, seguía tratamiento con ácido acetilsalicílico (100 mg/24 h) y atenolol (50 mg/24 h).

El paciente refería hipercolesterolemia desde los 32 años, a raíz de una revisión de salud en su empresa. En la última década, su médico de atención primaria le había prescrito estatinas en alguna ocasión, tratamiento que el paciente nunca llegó a iniciar. A raíz del IAM se le prescribió 80 mg de atorvastatina, que el paciente tomó durante unas pocas semanas presentando mialgias persistentes de predominio matutino y localización proximal, que no mejoraban con el ejercicio ni el reposo y que desaparecieron tras la retirada de dicho tratamiento. Posteriormente se le prescribió 20 mg de rosuvastatina, con reaparición de las mialgias, esta vez más leves e intermitentes, pero que se acompañaron de aumento de creatina-fosfocinasa (CPK) (520 UI/ml), por lo que su médico procedió a su retirada, remitiéndolo a la Unidad de Lípidos.

El paciente relataba historia familiar de hipercolesterolemia (uno de sus hermanos y dos de sus tres hijos), pero no de ECV. En la exploración física presentaba una talla de 172 cm, peso de 92 kg, índice de masa corporal de 31,1 kg/m^2 y presión arterial de 144/82 mmHg, destacando la presencia de arco corneal completo y bilateral, así como xantomas tendinosos aquíleos y tuberosos en manos (Fig. 1). En el repositorio digital de laboratorio del área sanitaria se objetivaba hipercolesterolemia persistente con cifras máximas de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en 337 mg/dl. Durante el seguimiento inicial en la Unidad de Lípidos se le prescribió 10 mg de rosuvastatina (1/24 h) y 10 mg de ezetimiba (1/24 h), que tomó de forma continuada con buena adherencia, presentando mialgias leves y esporádicas con cifras de CPK en torno a 200 UI/ml (rango de normalidad: 10-195 UI/ml). Se solicitó estudio genético, que mostró mutación patogénica (c.706 T > A) en el gen del receptor de lipoproteínas de baja densidad (gen LDLR).

En marzo de 2013 el paciente mantenía un peso de 92 kg, presión arterial de 141/87 mmHg y los siguientes datos analíticos: glucosa 104 mg/dl; urea 51 mg/dl; creatinina, 1,26 mg/dl; ácido úrico 6,9 mg/dl; colesterol total 175 mg/dl; colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) 41 mg/dl; colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) 117 mg/dl; triglicéridos 84 mg/dl; bilirrubina total 1,24 mg/dl; fosfatasa alcalina 110 UI/l; láctico deshidrogenasa hepática (LDH) 292 UI/l; aspartato aminotransferasa (AST) 22 UI/l; alanino aminotransferasa (ALT) 28 UI/l; gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) 70 UI/l; filtrado glomerular estimado 64 ml/min, y lipoproteína (a) 22 mg/dl.

Figura 1. Xantomas. a) xantoma aquíleo. b) xantomas tuberosos.

En esa fecha el paciente aceptó participar en el ensayo clínico ODYSSEY FH I, siendo aleatorizado en abril de 2013 a alirocumab —conocido *a posteriori*— inicialmente a dosis de 75 mg cada dos semanas, con aumento posterior de dosis a 150 mg cada dos semanas. El paciente mantuvo su participación a lo largo del ensayo, presentando como acontecimientos adversos (AA) dos infecciones de las vías respiratorias superiores, una gastroenteritis aguda probablemente viral y un esguince del tobillo izquierdo. A excepción de mialgias ocasionales, que no aumentaron en intensidad ni frecuencia respecto al periodo previo a su participación en el estudio, el paciente no presentó otros acontecimientos adversos de especial interés (AAEI). Todos los AA fueron categorizados como leves.

En septiembre de 2014 finalizó el ensayo clínico, pero el paciente aceptó participar nuevamente, y sin solución de continuidad, en el estudio ODYSSEY OLE, en el que recibió en abierto alirocumab a la dosis de 150 mg cada dos semanas hasta diciembre de 2016, fecha en la que concluyó su participación en dicho estudio. Durante ese periodo padeció nuevamente dos infecciones respiratorias de las vías superiores, coincidiendo con sendos periodos de gripe estacional, un cuadro de dolor abdominal y vómitos autolimitado en menos de 24 h y por el que no consultó, y un episodio de tendinopatía del supraespinoso del hombro izquierdo, por el que fue atendido en su centro de salud y que se resolvió en ocho días con tratamiento antiinflamatorio y analgesia menor, sin evidencia de acontecimiento adverso serio (AAS). Las mialgias fueron, a criterio del paciente, progresivamente más leves e infrecuentes. En el momento de finalizar su participación en el estudio pesaba 91 kg, tenía una presión arterial de 139/86 mmHg y presentaba los siguientes datos analíticos: glucosa 101 mg/dl; urea 48 mg/dl; creatinina 1,24 mg/dl; ácido úrico 6,6 mg/dl; colesterol tota 104 mg/dl; cHDL 44 mg/dl; cLDL 42 mg/dl; triglicéridos 90 mg/dl; bilirrubina total 1,18 mg/dl; fosfatasa alcalin 133 UI/l; LDH 275 UI/l; AST 28 UI/l; ALT 31 UI/l; GGT 82 UI/l, y filtrado glomerular estimado 63 ml/min.

En marzo de 2017, tras autorización para la prescripción por parte del servicio de salud correspondiente según indicaciones financiadas, el paciente retomó tratamiento con alirocumab a la dosis de 150 mg cada dos semanas, que ha mantenido en condiciones de práctica clínica real con excelente tolerabilidad y adherencia —dos retrasos en la administración sin criterios de sobredosis— hasta la última visita en enero de 2021. En ese momento, el paciente tenía un peso de 91 kg, la presión arterial era de 141/85 mmHg y presentaba los siguientes datos analíticos: glucosa, 100 mg/dl; hemoglobina glucosilada, 5,9%; urea, 46 mg/dl; creatinina, 1,18 mg/dl; ácido úrico, 6,8 mg/dl; colesterol total, 98 mg/dl; cHDL, 43 mg/dl; cLDL, 36 mg/dl; triglicéridos, 96 mg/dl; bilirrubina total, 1,12 mg/dl; fosfatasa alcalina, 117 UI/l; LDH, 234 UI/l; GOT, 23 UI/l; GPT, 33 UI/l; GGT, 91 UI/l, y filtrado glomerular estimado (CKD-EPI), 64 ml/min.

Durante este último periodo el paciente ha sufrido un episodio de gripe A, tres infecciones respiratorias de las vías superiores no filiadas, un ataque de gota, por el que fue atendido en su centro de salud y tratado con antiinflamatorios no esteroideos durante siete días con resolución del mismo, y un cuadro de cefalea de cuatro días de duración, coincidente con la «primera ola» del SARS-CoV-2, por el que no consultó ni recibió tratamiento. Las mialgias fueron anecdóticas, y en uno de los tres controles en los que se solicitó CPK, los niveles fueron ligeramente elevados (327 UI/ml). La evolución del perfil lipídico durante este periodo se recoge en la figura 2.

Finalmente, señalar que durante el seguimiento el paciente ha permanecido estable desde un punto de vista reumatológico y no ha presentado ningún acontecimiento cardiovascular.

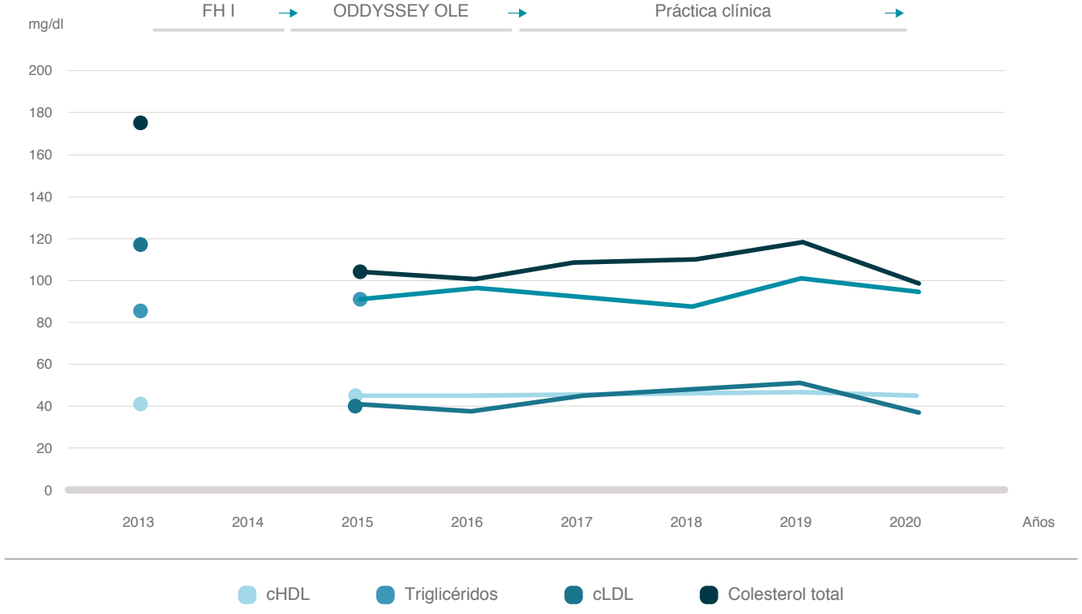


Figura 2. Perfil lipídico del paciente a lo largo del tiempo.

2. Comentario

Se presenta el caso de un paciente con hipercolesterolemia familiar, ECV ateroesclerótica, intolerancia muscular «parcial» a las estatinas y cLDL lejos del objetivo terapéutico que ha recibido dosis máximas de alirocumab (150 mg cada dos semanas) durante un periodo prácticamente ininterrumpido —tres meses de pausa administrativa—, primero en ensayo clínico (cuatro años) y luego en condiciones de práctica clínica real, alcanzando niveles de cLDL < 50 mg/dl, sostenidos en el tiempo y sin evidencia de AAS ni AAEI. Los AA más frecuentes en este caso (infecciones respiratorias de las vías superiores) coinciden con los de mayor frecuencia en el programa de desarrollo clínico de alirocumab[1], donde no hubo diferencias entre grupos y que son congruentes con la historia previa del paciente («todos los años cojo un catarro») y la morbilidad estacional en nuestro entorno. Destacar que el espectro de acontecimientos musculares no empeoró durante ese tiempo, datos que son también congruentes con los del ensayo ALTERNATIVE[2].

Además de lo expuesto, cabe destacar dos aspectos finales. Primero, el hecho de que el paciente inició tratamiento con alirocumab siendo prediabético y que, a pesar de transcurrir ocho años, continuar con 10 mg de rosuvastatina y no haber bajado de peso, no ha pasado a la condición de diabético, experiencia alineada con el análisis preespecificado del ODYSSEY OUTCOMES[3], que sugiere que, en el momento actual, alirocumab no debe ser considerado como diabetogénico. Y segundo, la curiosidad de que el tratamiento con alirocumab ha coexistido durante ocho años con rituximab (anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20), un escenario que al inicio planteaba ciertas dudas sobre la eficacia y la seguridad, pero que el transcurso del tiempo se ha encargado de disipar.

Bibliografía

1. Jones PH, Bays HE, Chaudhari U, Pordy R, Lorenzato C, Miller K, et al. Safety of Alirocumab (A PCSK9 Monoclonal Antibody) from 14 Randomized Trials. Am J Cardiol. 2016;118(12):1805-11.
2. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, et al.; ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. 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):758-69.
3. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(8):618-28.

05

Artículo de Revisión

Recomendaciones de las guías de práctica clínica y marco de financiación para la indicación de alirocumab

Regina Dalmau González-Gallarza
Servicio de Cardiología
Hospital Universitario la Paz
Madrid
Universidad Autónoma de Madrid

1. Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de mortalidad en Europa, pues provoca más de cuatro millones de muertes al año, siendo la enfermedad ateroesclerótica la principal causa[1]. La alta carga de morbimortalidad asociada a la ECV justifica que los esfuerzos por mejorar la prevención cardiovascular sean constantes, tanto desde la perspectiva de la mejora del estilo de vida como desde la del control farmacológico de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV). Los pacientes que han sufrido un primer evento cardiovascular tienen un riesgo alto de presentar eventos recurrentes, el cual puede modificarse con un control óptimo y duradero del estilo de vida y de los FRCV. El abordaje requiere una estrategia a largo plazo, a lo largo de la vida del paciente, y una adecuada cohesión y coordinación entre los diferentes niveles asistenciales para alcanzar los objetivos. La evidencia sobre el papel del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en el desarrollo de enfermedad ateroesclerótica es muy contundente, como también lo es la que demuestra que la reducción de las cifras de cLDL tiene una relación lineal con la reducción de eventos cardiovasculares[2]. La magnitud de dicho beneficio es tiempo y riesgo dependiente.

Las guías clínicas son una herramienta imprescindible en la práctica asistencial, al aportar una revisión actualizada de la evidencia acumulada para determinar el mejor tratamiento para los pacientes. En 2019, la *European Society of Cardiology* (ESC) y la *European Atherosclerosis Society* (EAS) publicaron su última versión de las guías de control lipídico[3], introduciendo la importante evidencia acumulada en el tratamiento hipolipemiante respecto a la versión de 2016[4], especialmente marcada por los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados frente a placebo de los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9) en la reducción de eventos cardiovasculares. Estos resultados corroboran que el descenso de las cifras de cLDL es lo que conduce a la reducción de eventos y que, desde la perspectiva clínica y según la categoría de riesgo del paciente, se deben alcanzar los objetivos de control de forma escalonada, con las terapias que han demostrado un beneficio pronóstico, además de ser seguras y eficaces en el control lipídico. El mensaje clave de estas guías es que lo importante es reducir el cLDL, cuanto más y cuanto antes mejor, sin evidencia de que exista una curva en J, como ocurre con otros FRCV.

2. Nuevas evidencias sobre el papel de los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 en la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad ateroesclerótica

En diferentes ensayos clínicos se ha demostrado que los iPCSK9 producen disminuciones de los niveles de cLDL dependientes de la dosis de hasta un 60% respecto las cifras basales, que se suman a las ya producidas por tratamientos basados en estatinas y ezetimiba. La demostración de que esa reducción tiene un beneficio clínico llega de la mano de la publicación de los ensayos clínicos aleatorizados diseñados para evaluar, frente a placebo, la reducción de eventos cardiovasculares.

En el estudio FOURIER se comparó evolocumab frente a placebo en una población de 27.564 pacientes con ECV estable, con niveles de cLDL ≥ 70 mg/dl a pesar de estar recibiendo dosis máximas de estatinas[5]. El objetivo primario evaluó la incidencia de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y hospitalización por angina o revascularización coronaria. Evolocumab redujo las cifras de cLDL un 59% a las 48 semanas en comparación con placebo. Se observó una reducción significativa del riesgo de la variable principal del 15% *(hazard ratio* [HR]: 0,85; intervalo de confianza [IC] 95%: 0,79-0,92; p < 0,001), que en valores absolutos fue del 2%. En los análisis secundarios preespecificados, el beneficio fue mayor en los pacientes diabéticos[6], pacientes con ingreso reciente por infarto de miocardio (dos años previos), con antecedentes de múltiples infartos (más de dos) o con enfermedad coronaria multivaso[7], pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP)[8] y pacientes con marcadores inflamatorios elevados (proteína C reactiva ultrasensible)[9].

En el estudio ODYSSEY OUTCOMES se incluyeron 18.924 pacientes después de un síndrome coronario agudo (SCA), con niveles de cLDL ≥ 70 mg/dl a pesar de recibir dosis máximas de estatinas, los cuales fueron aleatorizados a recibir tratamiento con alirocumab o placebo[10]. La variable principal estaba compuesta por muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular isquémico y angina inestable que requiriera hospitalización. Tras una mediana de seguimiento de 2,8 años, el 9,5% de los pacientes tratados con alirocumab y el 11,1% de los tratados con placebo presentaron algún evento (HR: 0,85; IC 95%: 0,78-0,93; p < 0,001). En los análisis secundarios preespecificados se demostró un beneficio mayor en los pacientes con cLDL basal ≥ 100 mg/dl, diabéticos[11], pacientes con enfermedad polivascular[12], con cirugía de revascularización coronaria[13] y pacientes con niveles elevados de lipoproteína (a) [Lp(a)][14]. Como hallazgo exploratorio, se documentó una reducción del número de eventos cardiovasculares fatales y no fatales[15].

Tanto en el estudio FOURIER como en el ODYSSEY OUTCOMES se corrobora que una reducción intensiva de las cifras de cLDL conduce a una reducción de eventos cardiovasculares, sin un incremento de efectos secundarios significativos frente a placebo. En ambos estudios se refleja que el beneficio puede ser mayor en poblaciones seleccionadas de pacientes con un riesgo particularmente elevado. Por tanto, la disponibilidad de estas terapias abre una ventana de oportunidad a la hora de mejorar el pronóstico de los pacientes con enfermedad ateroesclerótica, permitiendo alcanzar los objetivos de control exigentes que gracias a esta evidencia se va a recomendar en las guías.

3. Aspectos prácticos de las guías de control lipídico

Además de revisar y actualizar la evidencia de calidad acumulada en torno al tratamiento hipolipemiante, las guías clínicas tienen el importante papel de facilitar la traslación a la práctica de ese conocimiento con el fin de mejorar el control y el pronóstico de los pacientes con ECV establecida o con factores de riesgo. Un aspecto importante es que las guías establezcan los objetivos de control en cada paciente, en función de su nivel de riesgo acorde a criterios clínicos. Identificar unos objetivos de control que puedan ser fácilmente compartidos entre diferentes espacialidades y niveles asistenciales debería ser una herramienta para mejorar en la práctica la consecución de estos, facilitando además el empoderamiento de los pacientes y la participación en su autocuidado.

En 2018 se publicaron las guías de las sociedades americanas[16] con la introducción de unos conceptos importantes, como que el beneficio en la reducción del cLDL no recae solo sobre las estatinas, aunque deban seguir siendo el primer escalón de tratamiento. En estas guías se proponen unos algoritmos de tratamiento en función de las categorías de riesgo, introduciendo sucesivamente ezetimiba e iPCSK9 si no se alcanza el objetivo con el tratamiento optimizado con estatinas.

Profundizamos más en el contenido de las guías europeas por su mayor impacto en nuestro entorno asistencial. En su última versión, presentada en 2019[3], la guía de la *European Society of Cardiolo-*

gy (ESC) marca diferencias importantes respecto a la versión de 2016[4]. La contundente evidencia sobre el impacto de reducir las cifras de cLDL sobre en la reducción de eventos ateroescleróticos justifica la intensificación de los objetivos de control recomendados respecto a la edición previa de las guías de 2016. La información extraída de los metaanálisis confirma que por cada mmol/l de reducción de cLDL se reduce un 23% el riesgo relativo de eventos cardiovasculares[17]. En consecuencia, en las guías se plantean unos objetivos de control más exigentes que en la versión anterior, determinados por la categoría de riesgo del paciente, ampliándose aún más los criterios para considerar al paciente como de riesgo muy elevado. Como diferencia añadida a la versión de 2016, en las categorías de muy alto riesgo y alto riesgo, además de intensificar el objetivo de cLDL (< 55 y < 70 mg/dl, respectivamente), se añade la recomendación de reducir al menos un 50% las cifras de cLDL respecto a los niveles basales (Tabla 1).

Teniendo en cuenta la dificultad de conseguir unos objetivos de control tan exigentes, en las guías se recomienda un tratamiento farmacológico escalonado, integrando las estatinas a la dosis máxima tolerada como primer escalón e incorporando otras terapias que disponen de evidencia de beneficio pronóstico, seguridad y eficacia, como ezetimiba[18] y los iPCSK9[5,10], para alcanzar los objetivos (Tabla 2).

Tabla 1. Recomendaciones de la guía ESC 2019 sobre los objetivos de control de cLDL en función de los grupos de riesgo[3]

Categoría de riesgo	Recomendación	Clase	Nivel
Pacientes de muy alto riesgo: · Enfermedad ateroesclerótica establecida · DM2 con LOD o con ≥ 3 FRCV · DM1 > 20 años de evolución · eGFR < 30 ml/min/1,73 m² · SCORE ≥ 10% · HF con enfermedad ateroesclerótica u otro/s FRCV	cLDL al menos un 50% respecto a las cifras basales y cLDL < 55 mg/dl	I	A
Pacientes de muy alto riesgo con eventos recurrentes a pesar de tratamiento óptimo con estatinas	cLDL < 40 mg/dl	IIb	B
Pacientes de muy alto riesgo: · Marcada elevación de un FRCV · HF sin otros FRCV · DM sin LOD, > 10 años u otro FRCV · eGFR 30-59 ml/min/1,73 m² · SCORE ≥ 5% y < 10%	Reducción del cLDL al menos un 50% respecto a las cifras basales y cLDL < 70 mg/dl	I	A
Pacientes de riesgo moderado: · Resto de pacientes con DM · SCORE ≥ 1% y < 5%	cLDL < 100 mg/dl	IIa	A
Pacientes de bajo riesgo: · SCORE < 1%	cLDL < 116 mg/dl	IIb	A

Tabla 2. Recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico de la dislipemia en las guías ESC 2019[3]

Recomendación	Clase	Nivel
Prescribir estatinas de alta potencia a la dosis máxima tolerada hasta alcanzar el objetivo de control según el nivel de riesgo	I	A
Asociar ezetimiba si no se alcanza el objetivo con la dosis máxima tolerada de estatina	I	B
En prevención primaria en pacientes de muy alto riesgo, sin HF, asociar iPCSK9 si no se alcanza el objetivo con la dosis máxima tolerada de estatina y ezetimiba	IIb	C
En prevención secundaria en pacientes de muy alto riesgo, asociar iPCSK9 si no se alcanza el objetivo con la dosis máxima tolerada de estatina y ezetimiba	I	A
En pacientes de muy alto riesgo con HF, asociar iPCSK9 si no se alcanza el objetivo con la dosis máxima tolerada de estatina y ezetimiba	I	C
Considerar ezetimiba en caso de intolerancia a las estatinas a cualquier dosis o pauta	IIa	C
Considerar la combinación de ezetimiba con iPCSK9 en caso de intolerancia a las estatinas a cualquier dosis o pauta	IIb	C

4. Integración de los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 en las guías de práctica clínica

En las actuales guías de control lipídico se resalta que los beneficios de la reducción de cLDL, tal y como se refleja en distintos metaanálisis, no van únicamente ligados al tratamiento con estatinas. Tanto de forma aislada como en combinación con estatinas, los iPCSK9 producen descensos muy potentes (en torno al 60%) de los niveles de cLDL[19]. La publicación de los ensayos clínicos de morbimortalidad con iPCSK9 otorga a estos fármacos un lugar preferente en las actuales guías no solo por la relevancia de los resultados, sino también por el impacto que tiene en la práctica clínica contar con terapias potentes para mejorar el control lipídico en diferentes escenarios clínicos, como el paciente de muy alto riesgo en prevención secundaria o con hipercolesterolemia familiar (HF) que no alcanza los objetivos de control con tratamiento optimizado con estatinas y ezetimiba (recomendación que pasa de ser IIb en las guías de 2016 a IA y IC, respectivamente, en las de 2019). Otro escenario especialmente sensible en la práctica clínica es el del paciente con SCA, en el que en las guías se recomienda ser especialmente proactivo a la hora de buscar los objetivos de control, introduciendo también como recomendación clase IB la necesidad de asociar iPCSK9 a aquellos pacientes que no hayan alcanzado el objetivo tras 4-6 semanas de tratamiento optimizado con estatinas y ezetimiba. En este escenario, en donde el tiempo es oro a la hora de cumplir los objetivos, en las guías se recalca que, si el paciente con SCA no está en objetivo de control de cLDL habiendo sido previamente tratado con las dosis máximas toleradas de estatinas y ezetimiba, la prescripción de un iPCSK9 debería realizarse lo antes posible, preferiblemente durante el ingreso (recomendación IIa C). La introducción precoz de un iPCSK9 durante el ingreso por SCA se analizó frente a placebo en el ensayo EVOPACS *(EVOlocumab for Early Reduction of LDL-cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes)*[20], en el que el tratamiento con evolocumab fue bien tolerado y permitió alcanzar el objetivo de control de cLDL en más del 95% de los pacientes tratados a las ocho semanas de tratamiento (frente a solo un tercio en la rama de placebo).

Los pacientes con arteriopatía periférica son pacientes de muy alto riesgo cardiovascular que, sin embargo, tienen en general y por diferentes motivos, un peor control de sus factores de riesgo[21]. En un subanálisis preespecificado del ODYSSEY OUTCOMES se analizaron los eventos relacionados con la arteriopatía periférica (isquemia arterial aguda, revascularización periférica o amputación por isquemia), observándose que el riesgo de estos eventos se reducía significativamente con alirocumab, particularmente en los pacientes con niveles elevados de Lp(a)[22]. En otro subanálisis preespecificado del estudio FOURIER, el beneficio de evolocumab en la reducción del objetivo primario fue mayor en los pacientes con arteriopatía periférica, y evolocumab redujo un 42% el riesgo de eventos vasculares agudos en pacientes con o sin arteriopatía periférica previamente conocida[8]. En las actuales guías se enfatiza en la necesidad de identificar mejor a los pacientes con arteriopatía periférica en la práctica clínica y alcanzar los objetivos de prevención secundaria para mejorar su pronóstico. Se establece como recomendación IA el añadir al tratamiento hipolipemiante ezetimiba o un iPCSK9 en aquellos casos que no alcancen el objetivo de control lipídico con las dosis máximas toleradas de estatinas.

La intolerancia a las estatinas es relativamente frecuente en la práctica clínica y plantea una barrera a la adherencia y la consecución de los objetivos de control lipídico. Aunque solo un 2% de los pacientes que participan en ensayos clínicos presentan intolerancia a las estatinas, en la práctica real el porcentaje se sitúa entre el 5 y 20%[23]. En las guías se recalca que los efectos adversos graves, como miopatía o rabdomiólisis, son raros y que en general es posible buscar una pauta alternativa a través del cambio de estatina o la reducción de dosis, por lo que se debería evitar suspender las estatinas en la

mayoría de los casos. De esta forma se podría seleccionar mejor a los candidatos a terapias más costosas, como los iPCSK9, que por lo demás pueden ser una herramienta útil en aquellos pacientes que tengan una intolerancia demostrada a las estatinas (recomendación IIb C en las guías de 2019).

Transmitir un mensaje de control exigente de las cifras de cLDL en pacientes de muy alto riesgo debe ir acompañado de un mensaje de seguridad. Tanto en el estudio FOURIER[5] como en el ODYSSEY OUTCOMES[10] se corrobora la seguridad de reducir las cifras de cLDL a niveles muy bajos, en los que aún se puede obtener un beneficio clínico. Aunque el seguimiento medio en estos ensayos es relativamente corto (2-2,8 años), en el estudio IMPROVE IT[18], con un seguimiento medio de siete años, se corrobora que mantener de forma prolongada niveles bajos de cLDL no plantea problemas de seguridad. No obstante, es necesario confirmar esa seguridad a través de estudios prospectivos con seguimiento a más largo plazo.

5. Recomendaciones de las sociedades científicas sobre el uso de los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9

Las sociedades científicas tienen un papel relevante a la hora de facilitar la traslación a la práctica de las guías clínicas, adaptando el mensaje a un escenario de práctica clínica real, que puede variar en función de cada sistema sanitario y de la población a tratar. El interés despertado por los iPCSK9 ha provocado la necesidad de dilucidar los escenarios clínicos en los que se debería ofrecer el acceso a estas terapias, por otro lado costosas. Diferentes sociedades científicas, tanto a nivel internacional como nacional, han publicado recomendaciones y documentos de consenso.

5.1. Recomendaciones de la *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force*

Tras la publicación de los resultados del estudio FOURIER, el grupo de trabajo ESC/EAS actualizó su documento de recomendaciones sobre el uso de los iPCSK9[24]. En el documento se establecen recomendaciones basadas en el riesgo estimado y en las cifras de cLDL alcanzadas bajo tratamiento optimizado (dosis máximas toleradas de estatinas de alta potencia, con o sin ezetimiba según criterio local) (Tabla 3).

La guía británica *National Institute for Health and Care Excellence* es mucho más restrictiva en sus indicaciones para el uso de los iPCSK9, estableciendo la indicación para niveles de cLDL > 135 mg/dl en pacientes de muy alto riesgo en prevención secundaria (enfermedad polivascular o eventos recurrentes) o > 155 mg/dl en el resto de categorías de prevención secundaria (SCA, angina inestable, revascularización coronaria o periférica, cardiopatía isquémica crónica, ictus isquémico, arteriopatía periférica), en ambos casos añadido al tratamiento optimizado con estatinas y ezetimiba[25].

Tabla 3. Recomendaciones de la ESC/EAS Task Force para introducir iPCSK9[24]

Pacientes con ECV ateroesclerótica establecida	Si cLDL > 140 mg/dl (con tratamiento optimizado)
Pacientes con ECV ateroesclerótica establecida y criterios adicionales de riesgo*	Si cLDL > 100 mg/dl (con tratamiento optimizado)
HF sin ECV ateroesclerótica conocida	Si cLDL > 180 mg/dl (con tratamiento optimizado)
HF sin ECV ateroesclerótica conocida y criterios adicionales de riesgo†	Si cLDL > 140 mg/dl (con tratamiento optimizado

**HF, DM con LOD o FR adicional mal controlado, enfermedad ateroesclerótica grave o extensa, eventos recurrentes.*
†DM con LOD o FR adicional mal controlado, Lp(a) > 50 mg/dl, FRCV mal controlados (tabaco, hipertensión arterial), > 40 años sin tratamiento, antecedentes de primer grado de ECV ateroesclerótica prematura (> 55 años en varones, < 60 años en mujeres), marcadores de imagen de alto riesgo.

5.2. Recomendaciones de sociedades científicas a nivel nacional

La Sociedad Española de Arterioesclerosis (SEA) actualizó en 2019 su documento de indicaciones clínicas de los iPCSK9 respecto a la versión de 2016[26]. Con el objetivo de tratar a los pacientes que, según la evidencia acumulada, tienen mayor potencial de obtener un beneficio, fundamentalmente pacientes de muy elevado riesgo cardiovascular y que mantienen cifras elevadas de cLDL a pesar de tratamiento optimizado, el grupo de expertos de la SEA establece con una indicación fuerte la prescripción de iPCSK9 para aquellos grupos de pacientes con un número de pacientes a tratar a cinco años < 25 según los ensayos de morbimortalidad. Las recomendaciones de la SEA se resumen en la tabla 4.

Tabla 4. Recomendaciones de la SEA para la prescripción de iPCSK9[26]

Situaciones clínicas	Condicionantes adicionales	cLDL (mg/dl)	Recomendación	Nivel de evidencia
HF homocigota		> 100	Fuerte	Baja
HF heterocigota	· < 4 FR asociados* · 4 o más FR · DM · EAP	> 160 > 130 > 100 > 70	Fuerte Fuerte Fuerte Fuerte	Baja Moderada Moderada Moderada
Prevención secundaria	· Estable · SCA (< 1 año) · Lp(a) > 50 mg/dl · DM + FR (1 o más) · Enfermedad coronaria recurrente o multivaso no revascularizable · EAP sintomática o enfermedad polivascular · IRC estadio ≥ III + 1 FR	> 130 > 100 > 100 > 100 > 70 > 70 > 70	Fuerte Fuerte Fuerte Débil Fuerte Fuerte Débil	Fuerte Moderada Moderada Baja Moderada Moderada Baja
Prevención primaria con riesgo muy alto	IRC estadio ≥ IIIb (no hemodiálisis) + Diabetes *mellitus*	> 130	Débil	Baja

**Varones > 30 años, mujeres > 45 años o menopausia precoz.*

Tabla 5. Criterios de riesgo extremo en pacientes con cardiopatía isquémica crónica. Documento de consenso de la SEC[27]

Criterios de riesgo cardiovascular extremo en pacientes con cardiopatía isquémica	· DM · Enfermedad renal crónica (3b A2-A3 o 4) · Enfermedad vascular ateroesclerótica a otro nivel · ≥ 2 infartos agudos de miocardio previos · Infarto de miocardio en los 2 años previos · Enfermedad coronaria multivaso (≥ 2) · Cirugía de revascularización coronaria previa · SCA en paciente joven (varón < 55 años, mujer < 65 años) · Progresión de ECV (clínica o por imagen) a pesar de estar en objetivos · HF · Lp(a) > 180 mg/dl
Riesgo cardiovascular no extremo (muy elevado)	Si no cumple ninguna de las características anteriores

La Sociedad Española de Cardiología (SEC) ha publicado recientemente un documento de consenso en el que se establecen unas recomendaciones para mejorar el control lipídico en pacientes con cardiopatía isquémica[27]. Las recomendaciones se establecen a través tres algoritmos de abordaje fácilmente aplicables, que abarcan la mayoría de las situaciones clínicas que pueden presentar los pacientes con cardiopatía isquémica: escenario agudo (SCA y primer año postinfarto o revascularización), escenario crónico de pacientes con un riesgo cardiovascular extremo y escenario crónico de pacientes con un riesgo cardiovascular no extremo o muy elevado (Tabla 5). En el documento se revaloriza la importancia no solo de lograr los objetivos de control, sino también de conseguirlos lo antes posible. Los algoritmos establecen unas recomendaciones de tratamiento en función de la intensidad de reducción del cLDL requerida en cada caso, el tratamiento previo con estatinas y los niveles de partida de cLDL. En el escenario crónico con riesgo cardiovascular no extremo, el objetivo de cLDL

sería < 70 mg/dl, y en los escenarios agudo y crónico con riesgo cardiovascular extremo se intensificaría a < 55 mg/dl. En cada caso, las cifras basales de cLDL y el tratamiento previo determinan la reducción porcentual de cLDL requerida y el tratamiento necesario para lograrlo. Los iPCSK9 se recomiendan en aquellos escenarios que requieran una reducción extrema (76-85%) que no se alcance con tratamiento optimizado con estatinas y ezetimiba. En este sentido, en cardiopatía isquémica la indicación de introducir iPCSK9 no dependería de los niveles de cLDL alcanzados tras optimizar el tratamiento con estatinas y ezetimiba, sino sobre todo de la intensidad de reducción requerida. Por poner un ejemplo, en un paciente con SCA que tras optimizar el tratamiento con la dosis máxima tolerada de estatinas y ezetimiba alcance un cLDL de 80, el algoritmo recomienda asociar un iPCSK9. En apoyo a este algoritmo se ha desarrollado una aplicación, disponible en la página web de la SEC (https://control-lipidico.app/) (Tabla 5).

Además de este documento centrado en el paciente con cardiopatía isquémica, la SEC ha actualizado su documento de consenso sobre las indicaciones de los iPCSK9 en la práctica clínica[28]. En este consenso se resalta la relevancia de identificar los perfiles de pacientes que se pueden beneficiar de la intensa reducción de cLDL alcanzable con estas terapias, ofreciendo estrategias para facilitar un uso juicioso de las mismas. En el documento se recoge la evidencia de los subanálisis de los estudios FOURIER y ODYSSEY, que comparan la reducción absoluta y relativa de riesgo en función del perfil del paciente, permitiendo dilucidar unos predictores clínicos de muy alto riesgo isquémico en la enfermedad coronaria. El grupo de expertos recomienda tener en cuenta la presencia de más de un criterio de riesgo elevado a la hora de seleccionar a los pacientes que pueden beneficiarse de los iPCSK9, sin establecer un punto de corte de cLDL. Aunque la prescripción esté sujeta a las indicaciones recogidas en los informes de posicionamiento terapéutico (IPT), existen argumentos con base científica para individualizar la indicación según criterios clínicos (Tabla 6).

Tabla 6. Documento de consenso de la SEC sobre las indicaciones de los iPCSK9 en la práctica clínica[28]

Predictores clínicos y anatómicos de muy alto riesgo isquémico en enfermedad coronaria. Los pacientes con dos o más criterios son los que obtendrían mayor beneficio pronóstico de una reducción intensiva de cLDL.

Riesgo clínico:
- Edad avanzada
- Diabetes*
- IRC*
- HF*
- SCA (sobre todo en paciente joven)
- Vasculopatía periférica*
- Infarto de miocardio previo (sobre todo reciente o recurrente)*
- Antecedente de cirugía de revascularización coronaria*
- Historia de insuficiencia cardíaca
- Episodios isquémicos recurrentes

Riesgo anatómico:
- Enfermedad coronaria extensa (multivaso)*
- Enfermedad coronaria no revascularizable
- Ateroesclerosis que afecta a varios territorios vasculares*
- Carga ateroesclerótica muy importante (técnicas de imagen)*

**Condiciones con evidencia de mayor beneficio clínico en subestudios de iPCSK9.*

6. Barreras para optimizar el control lipídico en la práctica clínica

A pesar de disponer de recomendaciones detalladas basadas en evidencias sólidas, la consecución de objetivos terapéuticos en la práctica real tiene un amplio margen de mejora. En el registro EUROASPIRE V, solo un tercio de los pacientes coronarios estaban en objetivos de control de cLDL[29]. El registro REPAR, realizado en centro españoles, obtuvo también datos de un control lipídico muy deficiente en pacientes de muy alto riesgo (solo un 26% en objetivo de cLDL< 70 mg/dl)[30]. La infrautilización de tratamientos optimizados, la inercia terapéutica y la falta de adherencia explican en parte esta situación, claramente mejorable en la práctica clínica. Como ya se ha mencionado previamente, la intolerancia a las estatinas es una situación mucho más frecuente en la práctica real que en las condiciones de los ensayos clínicos. Su manejo requiere una actitud muy proactiva por parte del clínico, tal y como se propone en las guías, para modificar la pauta cambiando de tipo de estatina o de dosis, intentando evitar la suspensión de las mismas. Manejar adecuadamente la intolerancia a las estatinas supone un reto asistencial en el que muchas veces nos vamos a enfrentar a la resistencia de algunos pacientes.

Estimar la proporción de pacientes que serían candidatos óptimos para recibir tratamiento con iPCSK9 es difícil, sobre todo si se tiene **presente la realidad asistencial de que la mayoría de los pacientes de muy alto riesgo no tienen** un tratamiento optimizado. Por otro lado, esta proporción puede variar en función de las recomendaciones de las diferentes sociedades científicas y los marcos de financiación establecidos. A través de datos provenientes del Sistema de Información para la Investigación en Atención Primaria, Zamora, et al. estimaron que, en la población española de 18 años o más, el número de posibles candidatos a recibir iPCSK9 en un escenario de tratamiento hipolipemiante óptimo oscilaría entre el 0,1 y 1,7% según los diferentes criterios de selección de diferentes sociedades científicas. Los pacientes con HF constituirían el subgrupo con mayor porcentaje de candidatos, y el de pacientes en prevención secundaria, el de mayor número absoluto. Los autores estiman que, si se optimizara el control de los pacientes hasta alcanzar al menos un 50% de reducción de cLDL respecto a las cifras basales, se reduciría mucho la proporción de candidatos a iPCSK9[31]. Así pues, mejorar el control lipídico en la práctica habitual es una necesidad a la hora de realizar una adecuada selección de pacientes candidatos a estas terapias.

7. Marco de financiación de los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9

A pesar de la sólida evidencia sobre el beneficio pronóstico, la seguridad y la eficacia de los iPCSK9, su elevado coste obliga a establecer unas directrices consensuadas que permitan establecer las condiciones de financiación que den acceso a estas terapias a los pacientes que más se beneficien, respetando la equidad y la sostenibilidad en el marco de nuestro sistema nacional de salud.

A través del IPT, las autoridades sanitarias establecen la utilidad clínica de un determinado medicamento en función de las evidencias generadas y dentro del arsenal terapéutico disponible para esa patología. El informe debe contener información sobre la indicación terapéutica, eficacia y seguridad. En el informe inicial participan evaluadores y expertos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Las comunidades autónomas realizan aportaciones y consensuan un informe final, el cual es remitido a las sociedades científicas, asociaciones de pacientes y a la compañía titular del medicamento para que realicen sus apreciaciones. La decisión sobre el precio y las condiciones de financiación se añaden en las consideraciones finales del informe. El hecho de que los IPT no sean vinculantes da pie a que se puedan aplicar sucesivas evaluaciones a escala regional u hospitalaria, que a veces pueden aplicar criterios más restrictivos.

Actualmente los iPCSK9 alirocumab y evolocumab están aprobados en España como medicamentos de dispensación hospitalaria, con unas indicaciones basadas en los primeros estudios realizados en los que el impacto clínico de estos fármacos aún no había sido demostrado, y que se recogen en los IPT publicados por el Ministerio de Sanidad y la AEMPS en abril de 2016[32,33] y revisados en 2020[34,35]. En dichos informes se repasa el desarrollo clínico de alirocumab y evolocumab, respectivamente, en los tres escenarios clínicos en los que se va a establecer su indicación: HF, pacientes sin HF pero con SCA previo y pacientes con intolerancia a las estatinas. Tal y como recoge el IPT, el nivel de cLDL a partir del cual se obtiene un beneficio relevante en eventos cardiovasculares en cada situación clínica es objeto de discusión. Aunque en la revisión de 2020 se recogen las nuevas indicaciones de las

guías europeas sobre objetivos de control de cLDL y sobre recomendaciones de uso de los iPCSK9, en el IPT se critica que establecer un objetivo de cLDL de 55 mg/dl en pacientes de muy alto riesgo, no ya como diana de tratamiento, sino como dintel para iniciar tratamiento con iPCSK9, no se alinea con los criterios de inclusión de los ensayos ODYSSEY OUTCOMES y FOURIER, cuyo umbral para iniciar el tratamiento se fijó en 70 mg/dl. Se discute también que los resultados del metaanálisis CTT[2] de pacientes tratados con estatinas se extrapolen a pacientes tratados con iPCSK9. Según estos argumentos, que pueden ser sin duda discutibles, las indicaciones de tratamiento financiado con alirocumab o evolocumab no se modifican sensiblemente respecto al IPT publicado en 2016. Estas indicaciones son las siguientes:

- Pacientes con HF heterocigota no controlados (definido como cLDL superior a 100 mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas.

- Pacientes con ECV establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y EAP) no controlados (definido como cLDL > 100 mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas.

- Cualquiera de los pacientes de los grupos anteriores que sean intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas estén contraindicadas y cuyo cLDL sea superior a 100 mg/dl.

Con el fin de delimitar la intolerancia a las estatinas se definen los criterios en base asegún[36]:

- Incapacidad para tolerar al menos dos estatinas diferentes, una de ellas a la dosis más baja recomendada de inicio y la otra a cualquier dosis.

- Asociada con efectos adversos intolerables relacionados con la estatina o anormalidades de laboratorio significativas.

- Resolución de síntomas o de las anormalidades de laboratorio, o mejora significativa, tras la reducción de la dosis o discontinuación de la estatina.

- Síntomas o anormalidades de laboratorio no atribuibles a otras causas, tales como interacciones farmacológicas u otras situaciones que aumenten el riesgo de intolerancia a las estatinas.

Cabe reseñar que, aunque los IPT establezcan un marco de financiación para los iPCSK9, los criterios no se establecen en base a ningún estudio de coste-efectividad, a pesar de que el coste de estas terapias sea el principal factor limitante a la hora de delimitar los criterios de prescripción. Aunque los estudios de coste-efectividad dependen de las características de la población en la que se realizan y de la evolución del precio establecido para el producto, el tratamiento es más coste-efectivo en pacientes seleccionados de muy alto riesgo. En cualquier caso, la reducción del precio de los iPCSK9 contribuirá a la mejora en el acceso a estas terapias.

8. Prescripción de los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 en nuestra práctica real

El proceso para acceder a la prescripción financiada de los iPCSK9 se organiza a nivel local de forma algo heterogénea, y en general a través de comisiones clínicas hospitalarias que se encargan de revisar los criterios de selección. Este esquema puede tener ciertas variaciones en los diferentes hospitales, y la comisión puede consensuar criterios adicionales de acceso a la prescripción, como por ejemplo el uso de ezetimiba (no requerido en todos los casos) para considerar que el tratamiento ha sido adecuadamente optimizado. Existe escasa información sobre el uso real de los iPCSK9 en nuestro entorno sanitario. En el proyecto SEC IKIGAI, presentado en el congreso de la SEC 2020 y pendiente de publicación, se evaluó el proceso de tramitación requerida para el acceso a la prescripción de los iPCSK9 en 88 hospitales españoles[37]. Entre los candidatos, el 82% tenía enfermedad polivascular, el 80% enfermedad coronaria reciente y el 74% eran diabéticos. Aunque los cardiólogos no encontraron dificultades en la selección de pacientes candidatos a iPCSK9, se enfrentaron a diferentes barreras para la prescripción debido a demoras, y en un porcentaje variable de casos por la denegación de la prescripción. El proceso de selección y los criterios de valoración fueron muy heterogéneos entre los centros, pudiendo realizarse a través de comisiones mixtas u hospitalarias (en torno al 50%), o en un 20% sin requerir un proceso de autorización previa. En la mayoría de los casos se exige una demostración de la intolerancia a las estatinas y en el 41% de la adherencia a las estatinas, que se puede confirmar a través de los módulos de prescripción electrónica.

9. Aspectos por dilucidar

Aunque el desarrollo clínico de los iPCSK9 ha generado una evidencia que ha consolidado su papel en la prevención secundaria cardiovascular, quedan algunos aspectos por dilucidar. Es importante confirmar la seguridad a largo plazo de estas terapias, así como la de mantener niveles extremadamente bajos de cLDL. También debe dilucidarse el beneficio clínico en la reducción de Lp(a), aspecto que diferencia a este grupo de fármacos de otras terapias hipolipemiantes. Otra tarea pendiente es la de aclarar el papel de los iPCSK9 en algunos escenarios clínicos que implican mayor riesgo cardiovascular, como la insuficiencia renal avanzada, los pacientes con infección por VIH, pacientes sometidos a terapias oncológicas con impacto sobre el riesgo cardiovascular o pacientes trasplantados. Definir el papel de los iPCSK9 en pacientes sin enfermedad ateroesclerótica establecida, pero que también pueden beneficiarse de una reducción duradera de las cifras de cLDL, también abre una ventana de oportunidad en términos de prevención cardiovascular. Aclarar el momento óptimo para iniciar estas terapias después de un SCA, un ictus isquémico o un evento arterial periférico agudo también ayudaría a consolidar la idea de que el tiempo que se tarda en alcanzar los objetivos de control también tiene un papel en la reducción de eventos. Analizar la accesibilidad y el perfil de pacientes que reciben estas terapias en la práctica real es también esencial para confirmar si los mecanismos establecidos para la selección de pacientes son adecuados.

En este sentido, es necesario mejorar la coordinación entre niveles asistenciales y especialidades con implicación en la enfermedad ateroesclerótica para mejorar la consecución de objetivos de prevención (no solo el control lipídico) y la detección de pacientes con perfil de riesgo más adverso. Por otro lado, ante la llegada inminente de nuevas terapias hipolipemiantes, los iPCSK9 tienen la oportunidad de consolidar las fortalezas de su desarrollo clínico y reforzar su papel en la práctica clínica real.

Desgraciadamente, en la era de la enfermedad causada por el SARS-CoV-2 (COVID-19) se ha asistido a una grave crisis sanitaria que ha tenido una gran repercusión sobre nuestra vida profesional y personal. Además de la alta carga de morbimortalidad asociada a la infección por la COVID-19, hemos visto cómo la situación sanitaria repercutía muy negativamente sobre los pacientes con ECV, tanto en el escenario agudo, por saturación del sistema y retrasos diagnósticos, como en el crónico, por dificultad de acceso a las consultas habituales. Los periodos de confinamiento han contribuido al deterioro de los estilos de vida de forma muy sensible. Nuestro deber es recuperar ese tiempo perdido, focalizándonos de nuevo en mejorar los objetivos de prevención cardiovascular y salvaguardando el espacio, el tiempo y los recursos para atender al paciente cardiovascular en tie pos de pandemia.

Bibliografía

1. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe--epidemiological update 2015. Eur Heart J. 2015;36:2696-705.
2. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. Lancet. 2015;385:1397-405.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41:111-88.
4. Catapano AL, Graham I, de Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016;37:2999-3058.
5. 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.
6. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the

effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: A prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5:941-50.

7. Sabatine MS, de Ferrari GM, Giugliano RP, Huber K, Lewis BS, Ferreira J, et al. Clinical benefit of evolocumab by severity and extent of coronary artery disease. Circulation. 2018;138:756-66.
8. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab andoutcomes in patients with peripheral artery disease: Insights from the FOURIER trial (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk). Circulation. 2018;137:338-50.
9. Bohula EA, Giugliano RP, Leiter LA, Verma S, Park J-G, Sever PS, et al. Inflammatory and cholesterol risk in the FOURIER trial. Circulation. 2018;138:131-40.
10. Ray GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2018;379:2097-107.
11. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: A prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7:618-28.
12. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, de Silva HA, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Alirocumab in patients with polyvascular disease and recent acute coronary syndrome: ODYSSEY OUTCOMES trial. J Am Coll Cardiol. 2019;74:1167-76.
13. Goodman SG, Aylward PE, Szarek M, Chumburidze V, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Effects of alirocumab on cardiovascular events after coronary bypass surgery. J Am Coll Cardiol. 2019;74:1177-86.
14. Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, Bhatt DL, Diaz R, Edelberg JM, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome. J Am Coll Cardiol. 2020;75(2):133-44.
15. Szarek M, White HD, Schwartz GG, Alings M, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Alirocumab reduces total nonfatal cardiovascular and fatal events: The ODYSSEY OUTCOMES trial. J Am Coll Cardiol. 2019;73:387-96.
16. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;139:e1082-143.
17. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: A systematic review and meta-analysis. JAMA. 2016;316:1289-97.
18. 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.
19. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2016;316:1289-97.
20. Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, Mueller C, Cook S, Matter CM, et al. Evolocumab for early reduction of LDL-cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS). J Am Coll Cardiol. 2019;74:2452-62.
21. McDermott MM, Mandapat AL, Moates A, Albay M, Chiou E, Celic L, et al. Knowledge and attitudes regarding cardiovascular disease risk and prevention in patients with coronary or peripheral arterial disease. Arch Intern Med. 2003;163:2157-62.
22. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bittner VA, Diaz R, Goodman SG, et al; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators*. Peripheral Artery Disease and Venous Thromboembolic Events After Acute Coronary Syndrome: Role of Lipoprotein(a) and Modification by Alirocumab: Prespecified Analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Randomized Clinical Trial. Circulation. 2020;141(20):1608-17.
23. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non randomised non-blind extension phase. Lancet. 2017;389:2473-81.
24. Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, Gencer B, Gielen S, Hovingh GK, et al. European Society of Cardiologyn(ESC); European Atherosclerosis Society (EAS), European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. Eur Heart J. 2017;38:2245-55.
25. National Institute for Health and Care Excellence. Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. 2016 [consultado el 21 de febrero de 2021]. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ta393
26. Ascaso JF, Civeira F, Guijarro C, López Miranda J, Masana L, Mostaza JM, et al. Indicaciones de los inhibidores de PCSK9 en la práctica clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), 2019. Clin Investig Arterioscl. 2019;31:128-39.
27. Escobar C, Anguita M, Arrarte V, Barrios V, Cequier Á, Cosín-Sales J, et al. Recommendations to improve lipid control. Consensus document of the Spanish Society of Cardiology. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2020;73(2):161-7.
28. Cequier A, Arrarte V, Campuzano R, Castro A, Cordero A, Fernández Olmo MR, et al. Tratamiento hipolipemiante en los pacientes con enfermedad cardiovascular de riesgo muy elevado. Documento de consenso SEC sobre las indicaciones de los iPCSK9 en la práctica clínica. REC: CardioClinics. 2021;56(1):39-48.
29. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. Eur J Prev Cardiol. 2019;26:824-35.
30. Galve E, Cordero A, Cequier A, Ruiz E, González-Juanatey JR. Grado de control lipídico en pacientes coronarios y medidas adoptadas por los médicos. Estudio REPAR. Rev Esp Cardiol. 2016;69:931-8.
31. Zamora A, Masana L, Comas-Cufi M, Plana N, Vila À, García-Gil M, et al. Número de pacientes candidatos a recibir inhibidores de la PCSK9 según datos de 2,5 millones de participantes de la práctica clínica real. Rev Esp Cardiol. 2018;71(12):1010-7.
32. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico PTALIROCUMAB/V1/22042016. Informe de Posicionamiento Terapéutico de alirocumab (Praluent®) en hipercolesterolemia. Publicado el 22 de abril de 2016 [consultado el 21 de febrero de 2021]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alirocumab-Praluent-hipercolesterolemia.pdf
33. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico PTEVOLOCUMAB/V1/03032016. Informe de Posicionamiento Terapéutico de evolocumab (Repatha®) en hipercolesterolemia. Publicado el 22 de marzo de 2016 [consultado el 21 de febrero de 2021]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-evolocumab-repatha.pdf
34. https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_13-2020-alirocumab-Praluent.pdf?x53593
35. https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_12-2020-evolocumab-Repatha.pdf?x53593
36. Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K, et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. Arch Med Sci. 2015;11:1-23.
37. Barrios V, Arrarte V, Bravo M, Escobar C, Hidalgo RJ, Morell A, et al. Análisis del proceso de prescripción de iPCSK9 en los servicios de cardiología y propuesta de optimización: proyecto SEC_IKIGAI. Póster 5003-9 Congreso SEC 2020. Rev Esp Cardiol. 2020;73 (Suppl 1):161.

Caso Clínico

Regina Dalmau González-Gallarza
Servicio de Cardiología
Hospital Universitario la Paz
Madrid
E-mail: reginadalmau71@gmail.com

1. Presentación

Se presenta el caso de una mujer de 29 años que acude a urgencias por dolor torácico en mayo de 2018.

Como antecedentes familiares a resaltar, destaca la presencia de hipercolesterolemia familiar (HF). Su abuelo y abuela maternos habían padecido de cardiopatía isquémica a edad precoz.

En 2010, su madre sufrió un infarto agudo de miocardio a los 52 años, tras el que fue remitida a rehabilitación cardíaca, siendo diagnosticada mediante estudio genético de HF ese mismo año, con detección de la mutación *M079* del gen del receptor LDL. Se realizó *screening* familiar a su descendencia, confirmándose que dos de sus tres hijos son portadores, entre ellos su hija, la paciente que protagoniza nuestro caso clínico, que tenía entonces 20 años y cifras conocidas de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) por encima de 200 mg/dl, además de un tabaquismo activo de 15-20 cigarros al día desde los 16 años. En ese momento se realizó una intervención sobre el estilo de vida en los hijos portadores, y se les recomendó el inicio de tratamiento con estatinas y la corrección de su estilo de vida. Se comunicó a su médico de familia la importancia de realizar un seguimiento del control lipídico. No obstante, en las consultas de seguimiento de su madre, esta confirmó que el cumplimiento terapéutico por parte de sus hijos era errático y que seguían fumando.

En 2016 la madre de la paciente inició tratamiento con inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9) (75 mg de alirocumab cada dos semanas) al reunir objetivos del informe de posicionamiento terapéutico (HF, infarto previo y cLDL > 100 mg/dl con tratamiento optimizado con estatinas y ezetimiba). En febrero de 2018 ingresó por ictus isquémico en territorio de la arteria cerebral media derecha, del que se recuperó sin secuelas. Su LDL era de 88 mg/dl con atorvastatina/ezetimiba 80/10 mg y alirocumab 75 mg cada dos semanas. Se solicitó aumentar la dosis a 150 mg cada dos semanas.

2. Mayo de 2018

La paciente, de 29 años, acudió a urgencias por referir cuadro larvado de dos días de evolución consistente en episodios de dolor torácico de minutos de duración sin relación con los esfuerzos, de tipo opresivo y autolimitados, cuya intensidad se incrementaba con los movimientos respiratorios y el decúbito, mejorando en sedestación, y asociados a tiritonas y escalofríos, tos y expectoración.

En la exploración física destacó: fiebre de 37,8°, tensión arterial de 110/65 mmHg, frecuencia cardíaca de 80 lpm, saturación de oxígeno del 99% y auscultación cardiopulmonar sin hallazgos reseñables.

Se realizó ECG (Fig. 1), en el que se objetivó ritmo sinusal a 80 lpm, con ondas T negativas en precordiales y aVL, y pobre crecimiento de R en la cara anterior.

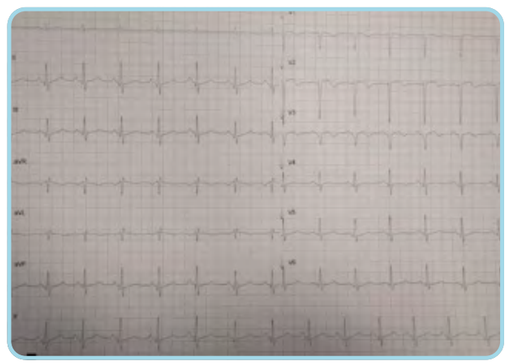


Figura 1. ECG en el momento del ingreso.

Durante su estancia en urgencias el dolor recurrió, sin cambios dinámicos en el ECG y mejorando con antiinflamatorios. En la analítica se objetivó una discreta elevación de biomarcadores (TnI de 3,29 a 6,64 ng/l) y elevación de reactantes de fase aguda (PCR de 54 mg/l, leucocitosis). En cuanto al perfil lipídico, destacó un LDL de 217 mg/dl. La paciente fue ingresada en la Unidad de Cuidados Cardiológicos Agudos.

Se realizó ecocardiograma transtorácico, que mostró una disfunción sistólica ligera con FEVI estimada en el 41% (Simpson), y alteraciones segmentarias con hipocinesia marcada apical y de segmentos medios de la cara anterior y el septo anterior.

Ante la presentación atípica del cuadro y la edad joven de la paciente, inicialmente se estableció la sospecha de miopericarditis, aunque se solicitó una TC coronaria para descartar la presencia de lesiones. La TC mostró una lesión oclusiva/suboclusiva del segmento medio de la arteria descendente anterior (DA), con afectación del *ostium* de la segunda diagonal, siendo todo el vaso de aspecto ateromatoso (Fig. 2).

Figura 2. TC coronaria: reconstrucción 3D y multiplanar curva de la arteria DA ocluida en el segmento medio, siendo un vaso ateromatoso.

Tras este hallazgo se realizó coronariografía, en la que se corroboró la oclusión trombótica aguda de la arteria DA en la unión del tercio proximal-medio con flujo distal TIMI 0 (Fig. 3), junto con una lesión ligera en CD proximal. Se realizó tromboaspiración y se implantó un *stent* farmacoactivo de 2,5 x 38 mm en la arteria DA media (Fig. 4), con buen resultado final (flujo TIMI III en DA distal y rama diagonal).

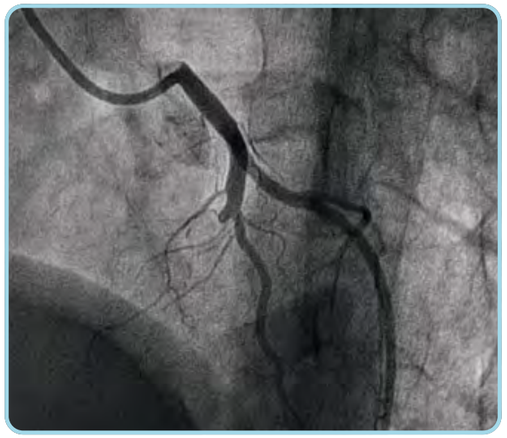


Figura 3. Coronariografía: oclusión de la arteria DA media después de la primera diagonal.

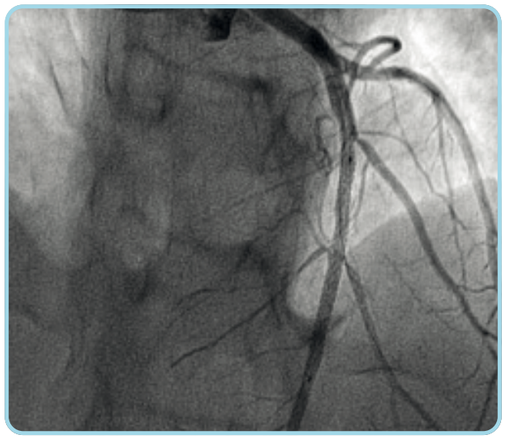


Figura 4. Coronariografía: implante de stent en la arteria DA media.

Tras la revascularización, se inició tratamiento estándar del síndrome coronario agudo con doble antiagregación plaquetaria (ácido acetilsalicílico y prasugrel) y tratamiento de disfunción ventricular (ß-bloqueantes, IECA). La paciente presentó algún episodio de dolor de las características iniciales, que se controló con tratamiento antiinflamatorio. Tras comprobar la ausencia de complicaciones post-cateterismo, se decidió darle el alta hospitalaria tras siete días de ingreso, con diagnóstico final de infarto agudo de miocardio evolucionado, complicado con pericarditis postinfarto.

Previamente al alta, se solicitó una resonancia cardíaca, que aportó los siguientes resultados: FEVI del 52%, hipocinesia del septo apical, cara anterior apical y ápex con defecto de perfusión subendocárdico en el septo medio y apical (Fig. 5), sin realces patológicos en la secuencia de realce tardío.

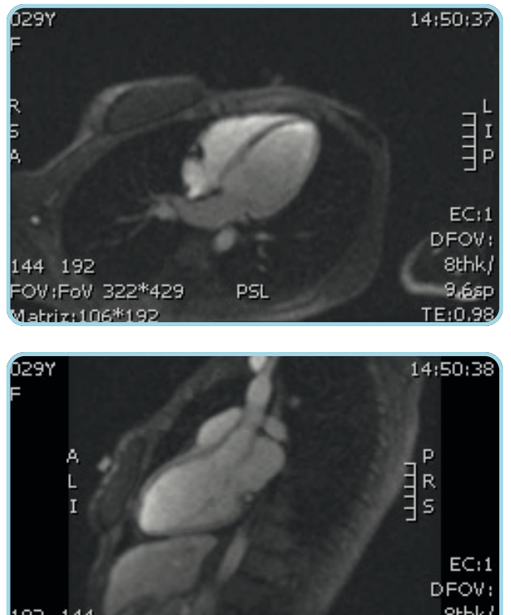


Figura 5. Secuencias de perfusión de resonancia cardíaca con defecto de perfusión subendocárdico septal (A) y apical (B).

En el seguimiento, la paciente realizó programa de rehabilitación cardíaca de forma satisfactoria, aunque requirió ajustes del tratamiento con ß-bloqueantes e IECA por presíncopes en el contexto de hipotensión arterial. En cuanto al perfil lipídico, el cLDL se había reducido a cifras de 120 mg/dl tras cuatro semanas con la doble terapia con 80 mg de atorvastatina y ezetimiba, muy lejos del objetivo de control, por lo que se solicitó a la comisión clínica de lípidos del hospital iniciar tratamiento con iPCSK9: alirocumab 75 mg subcutáneo cada dos semanas. En el control analítico a las seis semanas de iniciar alirocumab se objetivó un cLDL de 61 mg/dl.

A pesar del infarto reciente y el abordaje no farmacológico de su tabaquismo durante el programa de rehabilitación cardíaca, la paciente confirmó que seguía fumando 4-5 cigarrillos al día. Se intensificó la intervención sobre el tabaquismo y se prescribió vareniclina.

En la revisión al año del infarto, la paciente estaba estable, tomaba la medicación correctamente, cuidaba la dieta y hacía ejercicio, aunque con algún desliz puntual con el tabaco. En el ecocardiograma de control la FEVI era del 53%. Se realizó una ergometría clínica y eléctricamente negativa, con buena capacidad funcional (12 METs) y sin arritmias.

3. Revisión en diciembre de 2020

La paciente acudió a la revisión tras un ingreso reciente en un hospital comarcal por presentar dolor torácico prolongado con mínima elevación de marcadores cardíacos. El episodio se produjo durante una competición canina (carrera con perros en un día muy frío), pero la paciente había notado molestias recortadas en los días previos. Se realizó coronariografía, que mostró permeabilidad del stent de la arteria DA, con pequeño *milking* distal y leve ateromatosis coronaria difusa, sin nuevas lesiones obstructivas. Se sospechó la posibilidad de vasoespasmo coronario desencadenado por el frío.

En la analítica realizada durante el ingreso, destacó una cifra de cLDL de 198 mg/dl. La paciente reconoció que, en el contexto de la pandemia y estando en situación de ERTE, había suspendido la atorvastatina y ezetimiba por dificultades económicas, aunque aseguró no haber interrumpido alirocumab, que le fue suministrado a domicilio. Reconoció también que seguía fumando y que padecía un gran estrés personal. Se le propuso retomar un programa virtual de rehabilitación cardíaca, en el que se le insiste en la relevancia de mejorar su estilo de vida, abandonar el tabaco y mantener la adherencia a la medicación. Se realizó un perfil lipídico a las seis semanas de reintroducir la pauta con 80 mg/día de atorvastatina, 10 mg/día de ezetimiba y 150 mg de alirocumab cada dos semanas, objetivando un cLDL de 46 mg/dl.

Como dato añadido a este caso, conviene reseñar que el hermano de la paciente, también portador de la mutación *M079* del gen del receptor LDL, ingresó en enero de 2019 a los 34 años por infarto anterior extenso y en situación de *shock* cardiogénico. El paciente había abandonado las estatinas que le prescribieron tras confirmar el diagnóstico de HF y mantenía un intenso hábito tabáquico activo.

4. ¿Qué nos enseña este caso?

La HF es causa de enfermedad ateroesclerótica prematura precoz, sobre todo si se añaden otros factores de riesgo como el tabaquismo. El *screening* familiar y la intervención intensiva precoz sobre los portadores es fundamental para reducir la carga de morbimortalidad asociada a esta enfermedad, maximizando el control lipídico y corrigiendo el estilo de vida, para evitar o retrasar los eventos prematuros. Se requiere un abordaje multidisciplinar para una adecuada identificación y seguimiento de estos pacientes, que pueden beneficiarse del tratamiento con iPCSK9 iniciado precozmente.

A pesar de la edad joven de la paciente y de la presentación atípica del cuadro, su perfil de riesgo y el antecedente de HF documentada debe hacer pensar en un cuadro isquémico agudo.

A edades jóvenes, y sobre todo en ausencia de enfermedad ateroesclerótica establecida, puede ser difícil mantener la adherencia a un plan terapéutico farmacológico, así como establecer una corrección duradera del estilo de vida. En este sentido, los pacientes jóvenes con HF plantean un reto asistencial a la hora de abordar adecuadamente su riesgo cardiovascular, y por ende mejorar su pronóstico.

La pandemia por la COVID-19 ha tenido importantes efectos colaterales sobre los pacientes crónicos, tanto por su repercusión social y económica como por el estrés al que se ha visto sometido nuestro sistema sanitario.

Bibliografía

Ascaso JF, Civeira F, Guijarro C, López Miranda J, Masana L, Mostaza JM, et al. Indicaciones de los inhibidores de PCSK9 en la práctica clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), 2019. Clin Investig Arterioscl. 2019;31:128-39.

Khera AV, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol. 2016;67(22):2578-89.

Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, Gencer B, Gielen S, Hovingh GK, et al. European Society of Cardiologyn (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS), European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. Eur Heart J. 2017;38:2245-55.

Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41:111-88.

Masana L, Plana N, Pérez-Calahorra S, Ibarretxe D, Lamiquiz-Moneo I, Pedro-Botet J, et al. Dyslipidemia Registry of the Spanish Arteriosclerosis Society, How many familial hypercholesterolemia patients are eligible for PCSK9 inhibition? Atherosclerosis. 2017;262:107-12.

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico PTALIROCUMAB/V1/22042016. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Alirocumab (Praluent®) en hipercolesterolemia. Publicado el 22 de abril de 2016 [consultado el 21 de febrero de 2021]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alirocumab-Praluent-hipercolesterolemia.pdf

Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, Férnandez-Pérez C, Muñiz O, Díaz-Díaz JL, et al. SAFEHEART Investigators. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry. Circulation. 2017;135:2133-44.

Ray GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2018;379:2097-107.

Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: A systematic review and meta-analysis. JAMA. 2016;316:1289-97.

Praluent®
alirocumab

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Praluent 75 mg solución inyectable en pluma precargada. Praluent 150 mg solución inyectable en pluma precargada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Praluent 75 mg solución inyectable en pluma precargada. Cada pluma precargada de un solo uso contiene 75 mg de alirocumab en 1 ml de solución. Praluent 150 mg solución inyectable en pluma precargada. Cada pluma precargada de un solo uso contiene 150 mg de alirocumab en 1 ml de solución. Alirocumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable (inyectable). Solución transparente, de incolora a amarillo pálido. pH:5,7 – 6,3. Osmolaridad: Praluent 75 mg solución inyectable. 293 - 439 mOsm/kg. Praluent 150 mg solución inyectable. 383 - 434 mOsm/kg. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas**. Hipercolesterolemia primaria y dislipemia mixta. Praluent está indicado en adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o dislipidemia mixta, como tratamiento complementario a la dieta: - en combinación con una estatina o una estatina con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que no consiguen alcanzar sus objetivos de c-LDL con la dosis máxima tolerada de una estatina o, - en monoterapia o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes con intolerancia a las estatinas, o en los que se contraindique el uso de una estatina. Enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida. Praluent está indicado en adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida para reducir el riesgo cardiovascular, disminuyendo los niveles de c-LDL, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo: - en combinación con la dosis máxima tolerada de una estatina con o sin otros tratamientos hipolipemiantes o - solo o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que son intolerantes a estatinas o a los que se les ha contraindicado una estatina. Para los resultados del estudio con respecto a los efectos sobre el c-LDL, eventos cardiovasculares y poblaciones estudiadas, ver sección 5.1. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. Antes de iniciar el tratamiento con alirocumab se deben excluir otras causas secundarias de hiperlipidemia o de dislipidemia mixta (p. ej.: síndrome nefrótico, hipotiroidismo). La dosis inicial habitual de alirocumab es de 75 mg administrada por vía subcutánea una vez cada 2 semanas. Los pacientes que requieran una mayor reducción del c-LDL (>60%) pueden empezar con 150 mg una vez cada 2 semanas o 300 mg una vez cada 4 semanas (mensualmente), administrados vía subcutánea. La dosis de alirocumab se puede individualizar en función de las características del paciente, tales como el nivel basal de c-LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta. Los niveles de lípidos se pueden evaluar de 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento o de su ajuste, y en consecuencia la dosis se puede ajustar (aumentando o disminuyendo la dosis). Si se necesita una reducción adicional del c-LDL en pacientes tratados con 75 mg una vez cada 2 semanas o 300 mg una vez cada 4 semanas (mensualmente), la dosis se puede ajustar hasta la dosis máxima de 150 mg una vez cada 2 semanas. Si se omite una dosis, el paciente se debe administrar la inyección lo antes posible, y a continuación, debe reanudar el tratamiento según el esquema inicial. Poblaciones especiales. *Edad avanzada.* No es necesario ajustar la dosis en personas de edad avanzada. *Insuficiencia hepática.* No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2). *Insuficiencia renal.* No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Los datos en pacientes con insuficiencia renal grave son limitados (ver sección 5.2). *Peso corporal.* No es necesario ajustar la dosis en pacientes en función del peso. *Población pediátrica.* No se ha establecido la seguridad y eficacia de Praluent en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles se describen en la sección 4.8, 5.1 y 5.2 pero no puede realizarse una recomendación sobre posología. Alirocumab no ha sido estudiado en pacientes pediátricos menores de 8 años. Forma de administración. Vía subcutánea. Alirocumab se administra como inyección subcutánea en el muslo, el abdomen o en la parte superior del brazo. Cada pluma precargada o jeringa precargada es para un solo uso. Para administrar dosis de 300 mg, se debe realizar una inyección de 300 mg o dos inyecciones consecutivas de 150 mg, en dos lugares de inyección diferentes. Se recomienda alternar el lugar de la inyección en cada inyección. Alirocumab no se debe inyectar en zonas que presenten enfermedades cutáneas activas o lesiones tales como eritemas solares, exantemas, inflamación o infecciones cutáneas. Alirocumab no se debe administrar de forma conjunta con otros medicamentos inyectables en el mismo lugar de inyección. El paciente se puede autoinyectar alirocumab o puede administrarlo un cuidador, después de que un profesional sanitario le instruya sobre cómo hacerlo siguiendo la técnica de inyección subcutánea adecuada. *Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento.* Se debe dejar que la solución se atempere a temperatura ambiente antes de su uso (ver sección 6.6). **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Trazabilidad. Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados. Reacciones alérgicas. En estudios clínicos se han notificado reacciones alérgicas generales, incluyendo prurito, además de reacciones alérgicas raras, y en ocasiones graves, tales como hipersensibilidad, eczema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad. Se ha notificado angioedema en los resultados poscomercialización (ver sección 4.8). En caso de que aparezcan signos o síntomas de reacciones alérgicas graves se debe interrumpir el tratamiento con alirocumab y se debe iniciar un tratamiento sintomático adecuado (ver sección 4.3). Insuficiencia renal. En estudios clínicos, hubo una representación limitada de pacientes con insuficiencia renal grave (definida como IFG <30 ml/min/1,73 m²) (ver sección 5.2). Alirocumab se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave. Insuficiencia hepática. No se han estudiado los pacientes con alteración hepática grave (Child-Pugh C) (ver sección 5.2). Alirocumab se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Efectos de alirocumab sobre otros medicamentos. Dado que alirocumab es un medicamento biológico, no se prevén efectos farmacocinéticos de alirocumab sobre otros medicamentos ni ningún efecto sobre las enzimas del citocromo P450. Efectos de otros medicamentos sobre alirocumab. Se sabe que las estatinas y otros tratamientos hipolipemiantes aumentan la producción de PCSK9, la proteína diana de alirocumab. Esto provoca el aumento del aclaramiento mediante la intervención de la proteína diana y una reducción de la exposición sistémica al alirocumab. En comparación con alirocumab en monoterapia, la exposición a alirocumab es aproximadamente un 40%, 15% y 35% inferior cuando se utiliza de manera concomitante con estatinas, ezetimiba y fenofibrato, respectivamente. Sin embargo, la reducción del c-LDL se mantiene durante el intervalo de administración cuando alirocumab se administra cada dos semanas. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. No hay datos relativos al uso de Praluent en mujeres embarazadas. Alirocumab es un anticuerpo IgG1 recombinante, por tanto, se espera que atraviese la barrera placentaria (ver sección 5.3). Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de mantenimiento del embarazo o desarrollo embriofetal; se detectó toxicidad materna en ratas, pero no en monos con dosis superiores a las administradas a humanos, y se observó una menor respuesta inmunitaria secundaria a la exposición al antígeno en crías de monos (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar Praluent durante el embarazo, a no ser que la situación clínica de la mujer requiera el tratamiento con alirocumab. Lactancia. Se desconoce si alirocumab se excreta en la leche materna. La inmunoglobulina G (IgG) humana se excreta en la leche materna, en particular en el calostro. No se recomienda el uso de Praluent en mujeres lactantes durante este periodo. Para la duración de la lactancia restante, se espera que la exposición sea baja. Debido a que se desconocen los efectos de alirocumab en el lactante, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Praluent durante este periodo. Fertilidad. No se produjeron reacciones adversas sobre los marcadores indirectos de la fertilidad en estudios en animales (ver sección 5.3). No hay datos relativos a reacciones adversas sobre la fertilidad en humanos. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Praluent sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. Las reacciones adversas más frecuentes a las dosis recomendadas son reacciones locales en el lugar de inyección (6,1%), signos y síntomas del tracto respiratorio superior (2,0%), y prurito (1,1%). Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción del tratamiento en pacientes tratados con alirocumab fueron reacciones en el lugar de inyección. El perfil de seguridad en ODYSSEY OUTCOMES fue consistente con el perfil de seguridad global descrito en los ensayos controlados fase 3. No se observaron diferencias en el perfil de seguridad entre las dos dosis (75 mg y 150 mg) utilizadas en el programa de fase 3. Tabla de reacciones adversas. Se notificaron las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con alirocumab en estudios controlados agrupados y/o uso poscomercialización (ver tabla 1). Las frecuencias de todas las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos se han calculado en base a su incidencia en los ensayos clínicos fase 3 agrupados. Las reacciones adversas se presentan de acuerdo con el Sistema de Clasificación de Órganos. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo al siguiente criterio: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (de ≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (de ≥1/1.000 a <1/100); raras (de ≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). La frecuencia de las reacciones adversas notificadas durante el uso poscomercialización no puede estimarse, ya que se derivan de efectos espontáneos. En consecuencia, la frecuencia de estas reacciones adversas se califica como "no conocida".

Tabla 1: Reacciones adversas.

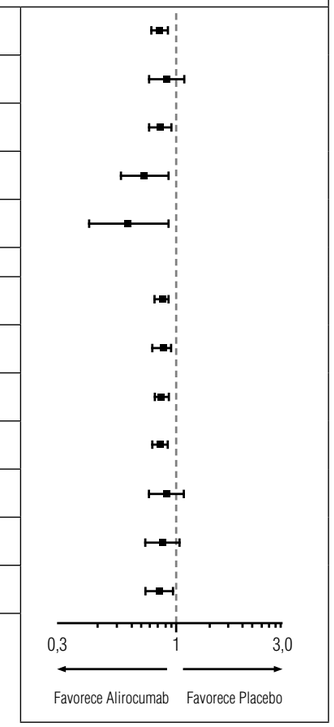
Sistema de Clasificación de Órganos	*Frecuentes*	*Raras*	*Frecuencia no conocida*
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad, vasculitis por hipersensibilidad	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Signos y síntomas del tracto respiratorio superior*		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Urticaria, eczema numular	Angioedema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de inyección**		Enfermedad de tipo gripal

*incluyendo principalmente dolor orofaríngeo, rinorrea, estornudos.
**incluyendo eritema/enrojecimiento, prurito, edema, dolor/sensibilidad.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas. *Reacciones locales en la zona de inyección.* Se notificaron reacciones locales en la zona de inyección, incluidos eritema/enrojecimiento, prurito, edema, y dolor/sensibilidad, en el 6,1% de los pacientes tratados con alirocumab comparado con el 4,1% de los pacientes del grupo de control (que recibían inyecciones de placebo). La mayoría de estas fueron transitorias y de intensidad leve. La tasa de interrupción debida a reacciones locales en la zona de inyección fue comparable entre los dos grupos (del 0,2% en el grupo de alirocumab comparado con el 0,3% en el grupo de control). En el estudio de resultados cardiovasculares (ODYSSEY OUTCOMES), las reacciones en el lugar de inyección también aparecieron con mayor frecuencia en pacientes tratados con alirocumab, que en pacientes tratados con placebo (3,8% de alirocumab versus 2,1% de placebo). *Reacciones alérgicas generales.* Se notificaron reacciones alérgicas generales con más frecuencia en el grupo de alirocumab (8,1% de los pacientes) que en el grupo de control (7,0% de los pacientes), debido principalmente, a una diferencia en la incidencia del prurito. Los casos de prurito observados fueron, por lo general, leves y transitorios. Además, en estudios clínicos controlados se notificaron reacciones alérgicas raras y que en alguna ocasión fueron graves, como hipersensibilidad, eczema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad. (ver sección 4.4). En el estudio de resultados cardiovasculares (ODYSSEY OUTCOMES), las reacciones alérgicas generales fueron similares en pacientes tratados con alirocumab y en pacientes tratados con placebo (7,9% con alirocumab, 7,8% con placebo). No se observaron diferencias en la incidencia de prurito. Poblaciones especiales. *Personas de edad avanzada.* Aunque no se observaron problemas de seguridad en pacientes de más de 75 años, los datos sobre este grupo de edad son escasos. En estudios controlados fase 3 que incluían pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, 1.158 pacientes (34,7%) tratados con alirocumab tenían 65 años o más y 241 pacientes (7,2%) tratados con alirocumab tenían 75 años o más. En el estudio de resultados cardiovasculares controlado, 2.505 pacientes (26,5%) tratados con alirocumab tenían 65 o más años y 493 pacientes (5,2%) tratados con alirocumab tenían 75 o más años. No se observaron diferencias significativas en la seguridad y la eficacia con el aumento de la edad. *Población pediátrica.* La experiencia de alirocumab en pacientes pediátricos está limitada a 18 pacientes de edades comprendidas entre los 8 y 17 años con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo). No se observaron nuevos hallazgos sobre seguridad en comparación con el perfil de seguridad conocido en adultos. Estudio de dosis de cada 4 semanas. El perfil de seguridad en pacientes tratados con 300 mg, con una pauta posológica de una vez cada 4 semanas (mensualmente), fue similar al descrito durante el programa de estudios clínicos que usaban una pauta posológica de 2 semanas, excepto por una tasa mayor de reacciones locales en el lugar de inyección. En conjunto, las reacciones locales en el lugar de inyección se notificaron con una frecuencia del 16,6% en el grupo de tratamiento de 300 mg una vez cada 4 semanas y 7,9% en el grupo placebo. Los pacientes en el grupo de tratamiento de alirocumab 300 mg cada 4 semanas recibieron, de forma alternativa, inyecciones de placebo para mantener el ciego en lo que se refiere a la frecuencia de administración. Excluyendo las reacciones el lugar de inyección (RLIs) que ocurrieron después de estas inyecciones de placebo, la frecuencia de las RLIs fue de 11,8%. La tasa de discontinuación debida a reacciones en el lugar de inyección fue del 0,7% en el grupo de tratamiento de 300 mg cada 4 semanas y del 0% en el grupo placebo. Valores de c-LDL < 25 mg/dl (< 0,65 mmol/l). En todos los estudios clínicos, no fue posible el ajuste de los tratamientos hipolipemiantes de base por el diseño de los ensayos. El porcentaje de pacientes que alcanzaron valores de c-LDL <25 mg/dl (<0,65 mmol/l) dependió tanto del valor basal de c-LDL como de la dosis de alirocumab. En un grupo de estudios controlados que utilizaron una dosis inicial de 75 mg cada 2 semanas (Q2W) y en la que la dosis aumentó a 150 mg cada dos semanas si el c-LDL del paciente no era <70 mg/dl o <100 mg/dl (1,81 mmol/l o 2,59 mmol/l), el 29,3% de los pacientes con c-LDL basal <100 mg/dl y el 5,0% de los pacientes con c-LDL basal ≥100 mg/dl tratados con alirocumab, tuvieron dos valores consecutivos de c-LDL <25 mg/dl (<0,65 mmol/l). En el estudio ODYSSEY OUTCOMES, en el que la dosis inicial de alirocumab fue de 75 mg cada dos semanas y la dosis se aumentó a 150 mg cada dos semanas si el c-LDL del paciente no era <50 mg/dl (1,29 mmol/l), el 54,8% de los pacientes con c-LDL basal <100 mg/dl y el 24,2% de los pacientes con c-LDL basal ≥100 mg/dl tratados con alirocumab, tuvieron dos valores consecutivos de c-LDL <25 mg/dl (<0,65 mmol/l). Aunque no se identificaron consecuencias adversas de presentar niveles de c-LDL muy bajos en los ensayos con alirocumab, se desconocen los efectos a largo plazo de niveles muy bajos de c-LDL. En estudios genéticos publicados, así como en ensayos clínicos y observacionales de tratamientos hipolipemiantes, se ha asociado un aumento del riesgo de aparición de diabetes con niveles más bajos de c-LDL. Inmunogenicidad/anticuerpos antifármaco (AAF). En el ensayo ODYSSEY OUTCOMES, se detectaron anticuerpos antifármaco después de iniciar el tratamiento en el 5,5% de los pacientes tratados con alirocumab 75 mg y/o 150 mg cada 2 semanas, en comparación con el 1,6% de los pacientes tratados con placebo, la mayoría de estos fueron respuestas transitorias. Se observaron respuestas persistentes de AAF en el 0,7% de los pacientes tratados con alirocumab y en el 0,4% de los pacientes tratados con placebo. Se observaron respuestas de anticuerpos neutralizantes (AcN) en el 0,5% de los pacientes tratados con alirocumab y en <0,1% de los pacientes tratados con placebo. Las respuestas de anticuerpos antifármaco, incluido AcN, fueron en valores bajos y no parecieron tener un impacto clínicamente significativo en la eficacia o seguridad de alirocumab, excepto por una tasa mayor de reacciones en el lugar de la inyección en los pacientes que presentaron AAF durante el tratamiento, en comparación con los pacientes que fueron AAF negativo (7,5% vs. 3,6%). Se desconocen las consecuencias a largo plazo de continuar el tratamiento con alirocumab en presencia de AAF. En un grupo de diez ensayos controlados con placebo y con comparador activo en pacientes tratados con alirocumab 75 mg y/o 150 mg cada dos semanas, así como en un estudio clínico separado de pacientes tratados con alirocumab 75 mg cada dos semanas o 300 mg cada 4 semanas (incluyendo algunos pacientes con ajuste de dosis a 150 mg cada dos semanas), la incidencia de detección de AAF y AcN fue similar a los resultados del ensayo ODYSSEY OUTCOMES descrito anteriormente. Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano https://www.notificaram.es. **4.9 Sobredosis.** No existe ningún tratamiento específico para la sobredosis con alirocumab. En caso de sobredosis, el paciente debe recibir tratamiento sintomático y recibir las medidas de apoyo que sean necesarias. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Ver FICHA TÉCNICA COMPLETA. Alirocumab redujo significativamente el riesgo de la variable compuesta primaria de tiempo hasta la primera aparición de Acontecimientos Adversos Cardiovasculares Graves (MACE+), consistentes en muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio (IM) no mortal, accidente cerebrovascular isquémico mortal y no mortal, o angina inestable que requiera hospitalización (HR 0,85; IC del 95%: 0,78; 0,93; valor de p = 0,0003). Alirocumab también redujo significativamente las siguientes variables compuestas: riesgo de evento coronario; evento coronario grave; evento cardiovascular y la variable compuesta de mortalidad por cualquier causa, IM no mortal y accidente cerebrovascular isquémico no mortal. También se observó una reducción de la mortalidad por cualquier causa, con significación estadística únicamente nominal en el análisis jerarquizado (HR 0,85; IC del 95%: 0,73; 0,98). Los resultados se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Eficacia de Alirocumab en ODYSSEY OUTCOMES (Población total).

Variable	Número de eventos		Hazard ratio (95% IC) valor p
	Alirocumab N=9462 n (%)	Placebo N=9462 n (%)	
Variable primaria (MACE+[a])	903 (9,5%)	1052 (11,1%)	0,85 (0,78, 0,93) 0,0003
Muerte por enfermedad coronaria	205 (2,2%)	222 (2,3%)	0,92 (0,76, 1,11) 0,38
IM no mortal	626 (6,6%)	722 (7,6%)	0,86 (0,77, 0,96) 0,006[f]
Accidente cerebrovascular isquémico	111 (1,2%)	152 (1,6%)	0,73 (0,57, 0,93) 0,01[f]
Angina inestable[b]	37 (0,4%)	60 (0,6%)	0,61 (0,41, 0,92) 0,02[f]
Variables secundarias			
Evento coronario[c]	1199 (12,7%)	1349 (14,3%)	0,88 (0,81, 0,95) 0,0013
Evento coronario mayor[d]	793 (8,4%)	899 (9,5%)	0,88 (0,80, 0,96) 0,0060
Evento cardiovascular[e]	1301 (13,7%)	1474 (15,6%)	0,87 (0,81, 0,94) 0,0003
Mortalidad por cualquier causa, IM no mortal, accidente cerebrovascular isquémico no mortal	973 (10,3%)	1126 (11,9%)	0,86 (0,79, 0,93) 0,0003
Muerte por cardiopatía isquémica	205 (2,2%)	222 (2,3%)	0,92 (0,76, 1,11) 0,3824
Muerte cardiovascular	240 (2,5%)	271 (2,9%)	0,88 (0,74, 1,05) 0,1528
Mortalidad por cualquier causa	334 (3,5%)	392 (4,1%)	0,85 (0,73, 0,98) 0,0261[f]



[a]MACE+ se define como: muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio (IM) no mortal, accidente cerebrovascular isquémico mortal y no mortal, o angina inestable (AI) que requiere hospitalización.
[b]Angina inestable que requiere hospitalización.
[c]Evento de enfermedad coronaria definida como: evento grave de enfermedad coronaria[d], angina inestable que requiere hospitalización, procedimiento de revascularización coronaria inducida por isquemia.
[d]Evento grave de enfermedad coronaria definido como: muerte por enfermedad coronaria, IM no mortal.
[e]Evento cardiovascular definido como: muerte CV, cualquier evento de enfermedad coronaria no mortal, y accidente cerebrovascular isquémico no mortal.
[f]Significación nominal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes. Histidina. Sacarosa. Polisorbato 20. Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos. **6.3 Periodo de validez.** Praluent 75 mg solución inyectable en pluma precargada. 30 meses. Praluent 150 mg solución inyectable en pluma precargada. 2 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Praluent se puede conservar fuera de nevera (por debajo de 25 °C), protegido de la luz durante un único periodo de tiempo que no sobrepase los 30 días. Después de sacarlo de la nevera, el medicamento se debe utilizar en 30 días o desecharse. Mantener la pluma o la jeringa en el envase exterior para protegerla de la luz. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** 1 ml o 2 ml de solución en una jeringa siliconada de vidrio transparente tipo 1, con aguja insertada de acero inoxidable, protector de aguja de goma blanda de estireno-butadieno y tapón de émbolo de goma de bromobutilo recubierta de etileno-tetrafluoroetileno. Solución inyectable de 75 mg en pluma precargada. Los componentes de la jeringa están montados en una pluma precargada de un solo uso con capuchón de color azul y botón pulsador de activación de color verde claro. Tamaños de envase: 2 plumas precargadas. Solución inyectable de 150 mg en pluma precargada. Los componentes de la jeringa están montados en una pluma precargada de un solo uso con capuchón de color azul y botón pulsador de activación de color gris oscuro. Tamaños de envase: 2 plumas precargadas. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Después de su uso, la pluma precargada/jeringa precargada se debe desechar en un contenedor para objetos punzantes. El contenedor no se debe reciclar. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Sanofi-Aventis groupe. 54, rue La Boétie. F – 75008 París. France. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/15/1031/002. EU/1/15/1031/008. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 23 de Septiembre 2015. Fecha de la última renovación: 2 de Junio 2020. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Noviembre 2020. **Representante local:** Sanofi-Aventis, S.A. C/Josep Pla, 2 - 08019 Barcelona - España. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu. **11. PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Praluent 75 mg pluma precargada, envase de 2 plumas precargadas (CN: 708030.5) P.V.P.: 463,06 €. Praluent 150 mg pluma precargada, envase de 2 plumas precargadas (CN: 708035.0) P.V.P.: 463,06 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Dispensación hospitalaria. **CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO.**

Praluent®
alirocumab

MAT-ES-2101298.V1 Junio 2021

Editions medikline®

SANOFI