

Artículo de Opinión

Los editoriales representan la opinión del autor, no necesariamente las del Comité Editorial de la Revista FAC.

Inhibición de PCSK9 en pacientes de alto riesgo. Menos c-LDL es más. Inhibition of PCSK9 in high-risk patients. Less c-LDL is more

Rafael Díaz

Instituto Cardiovascular de Rosario (ICR). Rosario, Santa Fe. Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 6 de Enero de 2019

Aceptado después de revisión

el 17 de Enero de 2019

www.revistafac.org.ar

El autor declara no tener
conflicto de intereses

Palabras clave:

Inhibición de PCSK9.

Riesgo de eventos vasculares.

Colesterol LDL.

Keywords:

Inhibition of PCSK9.

Risk of vascular events.

LDL cholesterol.

El metaanálisis del **CTT** (*Cholesterol Treatment Trialists*)¹ demuestra que la terapia con estatinas reduce el riesgo de eventos vasculares mayores (muertes, infartos de miocardio no fatales, accidentes cerebrovasculares no fatales y revascularizaciones coronarias) en aproximadamente 20 a 25% por cada 40 mg/Dl de reducción de LDL por año en diferentes categorías de pacientes. Importante, la reducción relativa (proporcional) de riesgo es independiente de los niveles basales de colesterol LDL (cLDL), de la presencia o ausencia de enfermedad vascular previa y del riesgo inherente del paciente; la magnitud de reducción de riesgo es estable a partir del segundo año de exposición al tratamiento (la reducción de riesgo es menor el primer año). Cabe destacar que la terapia con estatinas reduce significativamente aproximadamente un 10% la mortalidad vascular y la mortalidad total.

El ensayo clínico **IMPROVE-IT** (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*)² demostró que ezetimibe asociado a dosis adecuadas de estatinas reduce moderadamente eventos vasculares. Sin embargo, a pesar de utilizar en dosis óptimas los recursos terapéuticos disponibles (estatinas y ezetimibe), algunos pacientes presentan eventos vasculares en el corto y mediano plazo. Esto, que algunos definen como riesgo residual, es objeto de preocupación tanto desde una perspectiva práctica como de la investigación clínica.

Las pro-proteínas convertasas activan una serie de proteínas que regulan pasos celulares críticos. El principal mecanismo de clearance de cLDL del torrente sanguíneo es a nivel de la superficie del hepatocito vía endocitosis, un

proceso mediado por la unión de cLDL al receptor LDL (rLDL) en la membrana celular del hepatocito. El rLDL puede recircular y reciclar este proceso aproximadamente 150 veces³. La pro-proteína convertase subtilisin / kexin type 9 (PCSK9) se une al rLDL y lo lleva a su destrucción en el lisosoma intracelular previniendo su recirculación. Por lo tanto, la PCSK9 juega un rol contra-regulatorio sobre el metabolismo del rLDL, las mutaciones que producen sobreexpresión de PCSK9 determinan menor densidad de rLDL y por ende niveles muy altos de cLDL, mientras que las mutaciones que reducen su expresión resultan en mayor densidad de rLDL y valores reducidos de cLDL.

La inhibición de la PCSK9 por anticuerpos monoclonales ha producido reducciones de los niveles séricos de cLDL de 50 a 70% con escasos efectos adversos. De estos, alirocumab y evolocumab son anticuerpos monoclonales completamente humanos que inactivan la proteína PCSK9, fueron aprobados por la FDA en 2015 por reducir de forma segura el LDL-C hasta en un 60% en pacientes previamente tratados con estatinas, han sido extensamente estudiados en fase 2 y dos ensayos fueron completados en fase 3. Bococizumab, un tercer anticuerpo monoclonal parcialmente humano, fue discontinuado durante su etapa de investigación clínica⁴.

FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*) fue el primer ensayo clínico fase III completado y publicado con un inhibidor de PCSK9, evolocumab⁵, incluyó 27.564 pacientes con enfermedad aterosclerótica clínica comprobada (prevención secundaria), todos ellos estables y con

valores de cLDL ≥ 70 mg/Dl a pesar del tratamiento con estatinas de intensidad alta o moderada (aproximadamente 5% utilizaron ezetimibe asociado). Los pacientes fueron randomizados a recibir evolocumab (a dosis de 140 mg SC c/2 semanas o 420 mg SC al mes) o placebo. La duración media del ensayo fue de 2.2 años. La reducción media de cLDL fue de aproximadamente 60% y fue sostenida a lo largo del ensayo clínico. Evolocumab produjo una significativa reducción del riesgo del evento final combinado primario de un 15% (muerte de origen cardiovascular, accidente vascular cerebral no fatal, infarto de miocardio no fatal, admisión hospitalaria por angina inestable y revascularización miocárdica) (1.344 pacientes [9.8%] vs. 1563 pacientes [11.3%]; HR, 0.85; 95% CI, 0.79 to 0.92; $P < 0.001$ y de 20% del evento secundario principal (816 [5.9%] vs. 1013 [7.4%]; HR, 0.80; 95% CI, 0.73 to 0.88; $P < 0.001$). Evolocumab no impactó sobre la mortalidad cardiovascular (1.8% vs 1.7%; HR 1.05; 95% CI, 0.88–1.25; $P = 0.62$) ni la mortalidad total (3.2% vs 3.1%; HR 1.04; 95% CI, 0.91–1.19; $P = 0.54$ para evolocumab y placebo respectivamente). Los resultados fueron consistentes en todos los subgrupos analizados e independiente de los valores de cLDL de ingreso. No fueron observados efectos adversos atribuidos a la droga, excepto reacciones cutáneas en el sitio de inyección.

ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab)⁶ publicado a fines de 2018, incluyó 18.924 pacientes entre uno y doce meses posteriores a un evento coronario agudo, con niveles de cLDL de ingreso ≥ 70 mg/Dl y que fueran tratados con dosis óptimas de atorvastatina o rosuvastatina; estos fueron randomizados a alirocumab (75 o 150 mg SC c/2 semanas) titulado para alcanzar niveles de cLDL entre 25 y 50 mg/Dl o placebo. El tiempo medio de seguimiento fue de 2.8 años; los niveles de cLDL fueron reducidos entre 62.7% y 54.7% a lo largo del seguimiento al compararlos con placebo.

Se produjo el evento final primario compuesto (muerte de origen coronario, infarto agudo de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular isquémico y hospitalización por angina inestable) en 903 pacientes (9,5%) en el grupo asignado a alirocumab y en 1052 pacientes (11,1%) en el grupo de placebo, correspondiendo a una probabilidad de riesgo de Kaplan-Meier a 4 años de 12.5% en el grupo de alirocumab y de 14.5% en el grupo de placebo (HR 0.85; 95% CI 0.78-0.93; $P < 0.001$).

Siete eventos secundarios fueron analizados y se enumeraron en un "orden predefinido de jerarquía" para mantener el error general de tipo 1 en 0.05 y minimizar la potencial aparición de falsos positivos por "multiplicidad de análisis"; si el evento inmediatamente superior analizado es no significativo, todos los demás eventos por debajo de ese serán asignados como no significativos.

Los primeros 4 en la lista fueron altamente significativos (eventos combinados); los próximos dos: mortalidad de origen coronario y mortalidad cardiovascular (quinta y sexta en el orden jerárquico) mostraron una reducción de riesgo no significativa de 8 y 12% respectivamente a favor de alirocumab. Por el contrario, se observó una reducción de riesgo de mortalidad total del 15% (3.5% en pacientes asignados a alirocumab y 4.15% en los asignados a placebo; HR 0.85; 0.73, 0.98; $p = 0.026$), (séptima y última en orden jerárquico preestablecido). Desde un punto de vista formal esa reducción mortalidad total para el grupo alirocumab no puede ser reclamada y por ese motivo se llama a su valor de P "nominal". Las reglas metodológicas son claras y la multiplicidad de análisis sin duda es riesgosa.

La interpretación clínica personal difiere en este caso de la metodológica; biológicamente es altamente probable que la mortalidad total haya sido reducida; si se observa el patrón general de evento mortalidad, existe un claro gradiente estadístico asociado al número de eventos observados en cada grupo. Aproximadamente 450 eventos en mortalidad de origen coronario, 530 en mortalidad cardiovascular y 750 en mortalidad total. Los puntos estimados del efecto son en la misma dirección y difieren solo cuantitativamente: 8, 12 y 15% de reducción de riesgo para las categorías de eventos descriptas; los intervalos de confianza se estrechan a medida que el número de eventos se incrementa. Esto puede estar relacionado a que la falta de significación estadística esté probablemente asociada a un número insuficiente de eventos en las categorías de mortalidad superiores en el orden jerárquico que a una realidad biológica. La potencia se reduce cuanto menor el número de eventos. La sobrevida (la inversa la mortalidad total) es más importante para los pacientes que los eventos no fatales y por lo tanto el análisis mortalidad requiere una exploración profunda más allá de las formalidades estadísticas. Es cierto que la mortalidad total es combinación de muertes cardiovasculares (CV) como no CV. Para ser significativa la diferencia de mortalidad total la reducción de mortalidad no CV debe ser aun de mayor magnitud que la CV y estadísticamente significativa. Si bien no tiene un fundamento biológico obvio en una primera lectura, es también posible que muchas muertes no cardiovasculares puedan estar asociadas al monto de enfermedad vascular subyacente y por lo tanto influenciada por una droga que reduce eventos no fatales.

El beneficio de alirocumab en **ODYSSEY OUCTOMES** fue consistente en todos los subgrupos analizados y no se observó heterogeneidad estadística en ninguno de ellos. Sin embargo, la incidencia del punto final primario en el grupo placebo difirió en las tres categorías establecidas de niveles de cLDL basales (< 80 , 80 a < 100 y ≥ 100 mg/Dl). El mayor el riesgo entre los pacientes en la categoría más alta de cLDL basal correspondió como es lógico a una mayor reducción absoluta de riesgo; 3,4% en el punto final com-

puesto primario y del 1,7% en la mortalidad por todas las causas (análisis no preespecificado). Sin embargo, la interpretación del resultado de alirocumab sobre este subgrupo debe ser interpretada cautelosamente ya que no existe interacción entre los tres subgrupos ($p=0.09$).

No se observaron efectos adversos serios asociados a alirocumab, con excepción de una mayor incidencia de reacciones cutáneas en el sitio de punción, en ningún caso de importancia clínica.

Sin duda los PCSK9-I son potentes agentes para reducir cLDL, esta reducción se asocia a una clara reducción de riesgo de eventos vasculares mayores (consistente con la línea de meta regresión previamente elaborada por el CTT), con un perfil adecuado de seguridad. La eficacia de estas drogas ha sido definitivamente comprobada en un espectro amplio pacientes de alto riesgo (luego de un síndrome coronario agudo reciente y en prevención secundaria de alto riesgo en pacientes estables) tratados con dosis estatinas (y unos pocos con ezetimibe) y con valores persistentes elevados de lipoproteínas. Se comprueba una vez más la latencia del efecto. La eficacia de los PCSK9-I es de menor magnitud el primer año y se amplifica los años subsiguientes. El patrón es similar al observado con estatinas y ezetimibe. Los niveles muy bajos de cLDL obtenidos con tratamiento ($<20-25$ mg/Dl) se asociaron a beneficio clínico y no existieron eventos ni efectos adversos serios. Las dudas sobre los niveles muy bajos de cLDL parecen haber sido despejadas. La teoría lipídica fue una vez más comprobada y no ha se ha evidenciado la existencia de una curva J o U para cLDL hasta los niveles alcanzados.

No se observó incremento en la incidencia de diabetes tipo 2 (se debe tener en cuenta que el corto seguimiento de ambos estudios limita una definitiva exclusión de algún potencial exceso a largo plazo) como tampoco un exceso de deterioro cognitivo asociado a ninguna de las dos drogas estudiadas ni a los valores extremos inferiores

de c-LDL alcanzados con estas. No se reportaron eventos adversos musculares en exceso.

Entre las diferencias de diseño entre ODYSSEY y FOURIER se destacan: pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) reciente en ODYSSEY, en lugar pacientes estables en prevención secundaria en FOURIER. Una diferencia destacable es que ODYSSEY tituló alirocumab entre 75 y 150 mg para mantener el LDL-C entre 25 y 50 mg / dl y por encima de 15 mg / dl (objetivo de c-LDL) mientras que en FOURIER la dosis fue fija. ODYSSEY fue un ensayo más prolongado, 2.8 vs 2.2 años mediana de seguimiento, y más del 40% de los pacientes fueron seguidos por más de 3 años.

Los resultados de ODYSSEY y de FOURIER confirman que el tratamiento con PCSK9-I supera los límites de lo que considerábamos un nivel óptimo de LDL-C y sugiere fuertemente que la disminución adicional del LDL-C reduce el riesgo residual de eventos vasculares mayores; en ODYSSEY se observó además una menor mortalidad total asociada a alirocumab. Ambos ensayos refuerzan la hipótesis que *"menos cLDL es más"*.

BIBLIOGRAFIA

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT). Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. Collaboration. *Lancet* **2015**; 385 (9976): 1397-405.
2. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* **2015**; 372 (25): 2387-97.
3. Giugliano RP, Sabatine MS. Are PCSK9 Inhibitors the Next Breakthrough in the Cardiovascular Field? *J Am Coll Cardiol* **2015**; 65 (24): 2638-51.
4. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, et al. Cardiovascular efficacy and safety of boco-cizumab in high-risk patients. *N Engl J Med* **2017**; 376: 1527-39.
5. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* **2017**; 376: 1713-22.
6. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* **2018**; 379 (22): 2097-2107.