



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Eficacia a largo plazo del tratamiento con inhibidores de PCSK9 en pacientes con cardiopatía isquémica

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant
2024

Autora: Gloria Luna Cañadas

Tutorizado por: Vicente Bertomeu
Cotutor: Alberto Cordero

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	6
1.1. Etiopatogenia	6
1.2. Clasificación	8
1.3. Epidemiología	9
1.4. Impacto socio sanitario	10
1.5. Factores de riesgo	11
1.6. Tratamiento Farmacológico	14
1.6.1. Inhibidores PCSK9	15
2. OBJETIVOS	17
2.1. Objetivo general	17
2.2. Objetivos específicos	17
3. MÉTODOS	17
3.1. Diseño del estudio	17
3.2. Fuente de obtención de datos	17
3.3. Estrategia de búsqueda	18
4. RESULTADOS	21
4.1. Eficacia y seguridad de los inhibidores de PCSK9	21
4.2. Factores de riesgo cardiovascular	31
5. DISCUSIÓN	34
6. CONCLUSIONES	36
7. BIBLIOGRAFÍA	37

RESUMEN

La cardiopatía isquémica es una enfermedad caracterizada por el desbalance entre el aporte y la oferta de oxígeno al miocardio. En la mayoría de los casos la causa de la oclusión de las arterias coronarias es la rotura de la placa aterosclerótica cuya composición principal es LDL y leucocitos. Esta patología es una de las principales causas de muerte a nivel mundial causando en el año 2021 9,44 millones de fallecimientos. A pesar de que en los últimos años la incidencia se ha reducido de forma considerable, sigue siendo un problema de salud importante debido a su alta mortalidad y al impacto socio-sanitario que supone esta patología.

Los inhibidores de PCSK9 han supuesto una revolución en el tratamiento preventivo de la cardiopatía isquémica, pues se ha demostrado en los ensayos ODYSSEY y FOURIER-OLE su eficacia en la reducción de los niveles de LDLc en aquellos pacientes que no tenían una respuesta adecuada al tratamiento después de sufrir un SCA. Cabe señalar que estos fármacos no sólo han demostrado su eficacia sino también su seguridad pues no se notificaron efectos graves durante su uso.

Además, durante este análisis se pudo determinar el perfil de los pacientes que mejores resultados tuvieron tras iniciar el tratamiento. También, se determinó la incidencia de efectos cardiovasculares adversos y los factores que están vinculados a estos y cómo los inhibidores de PCSK9 disminuyen este riesgo.

Por todo lo anterior, el objetivo de este trabajo ha sido realizar una revisión sistemática acerca del efecto de los inhibidores de PCSK9 en pacientes con cardiopatía isquémica.

Palabras clave: cardiopatía isquémica, hipercolesterolemia, inhibidores del PCSK9.

ABSTRACT

Ischaemic heart disease is a disease characterised by an imbalance between the supply and demand of oxygen to the myocardium. In most cases the cause of coronary artery occlusion is the rupture of atherosclerotic plaque whose main composition is LDL and leukocytes. This pathology is one of the leading causes of death worldwide, causing 9,44 million deaths in 2021. Although the incidence has decreased considerably in recent years, it is still a major health problem due to its high mortality and the social and health impact of the disease.

PCSK9 inhibitors have been a revolution in the preventive treatment of ischaemic heart disease, as they have been shown in the ODYSSEY and FOURIER-OLE trials to be effective in reducing LDLc levels in patients who did not respond adequately to treatment after ACS. It should be noted that these drugs have not only proven their efficacy but also their safety, as no serious effects were reported during their use.

In addition, during this analysis it was possible to determine the profile of the patients who performed best after starting treatment. Also, the incidence of adverse cardiovascular effects and the factors that are linked to these and how PCSK9 inhibitors decrease this risk were determined.

Therefore, the aim of this study was to carry out a systematic review of the effect of PCSK9 inhibitors in patients with ischaemic heart disease.

Key words: ischaemic heart disease, hypercholesterolemia, PCSK9 inhibitors.

ABREVIATURAS

CI: Cardiopatía isquémica

SCA: Síndrome Coronario Agudo

SCC: Síndrome Coronario Crónico

EC: Enfermedad coronaria

IM: Infarto de Miocardio

ECG: electrocardiograma

RCEI: Razón Coste Efectividad Incremental

MACE: Major Adverse Cardiovascular Effects (Eventos Cardiovasculares Adversos Mayores)

aRR: absolute risk reduction (Reducción del Riesgo absoluto)

MetRF: metabolic risk factor (factores de riesgo metabólico)



1. INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica es el proceso patológico caracterizado por una insuficiente perfusión sanguínea al miocardio para las demandas definidas.¹ Este fenómeno se debe a la formación de placas ateroscleróticas en las arterias coronarias, aunque también puede deberse a otras causas como malformaciones congénitas o disecciones coronarias entre otras.

La CI es una enfermedad dinámica pues, aunque, la aterosclerosis es un proceso lento de formación de colágeno y acumulación de lípidos y células inflamatorias (linfocitos), dichas placas pueden permanecer estables durante largos periodos de tiempo, aunque también, pueden progresar a isquemia cardíaca o síndromes coronarios agudos. Dicho proceso se puede modificar mejorando el estilo de vida, con tratamientos farmacológicos y con intervenciones quirúrgicas si se requieren¹.

1.1. Etiopatogenia

La cardiopatía isquémica es el resultado del desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno en el miocardio. Los requerimientos energéticos del tejido cardíaco varían dependiendo de factores como la tensión de la pared ventricular y la frecuencia cardíaca, por esto en situaciones como el ejercicio físico donde este requerimiento puede verse aumentado pueden precipitar situaciones de isquemia¹.

En la mayoría de los casos, la causa de la oclusión de una o más arterias coronarias es la aterosclerosis. La formación de la placa de ateroma empieza con el deterioro de la función de la pared endotelial de las arterias, permitiendo que las lipoproteínas presentes en el torrente sanguíneo se acumulen en la capa íntima de los vasos. Cuando las lipoproteínas de baja densidad (LDL) están en altas concentraciones son permeables al endotelio donde se oxidan, atrayendo a leucocitos a la capa íntima. Los leucocitos son captados por macrófagos que dan lugar a unas células con consistencia espumosa que tienen capacidad de replicación y de formación de lesiones vasculares (primer signo de

aterosclerosis). Estas lesiones desencadenan señales bioquímicas que atraen a las células del músculo liso, las cuales proliferan y sintetizan una matriz extracelular compuesta principalmente por colágeno y proteoglicanos. A partir de este punto, la placa de ateroma se desarrolla, formando un volumen mayor de matriz extracelular que conduce a la progresión de la lesión hasta convertirse en una placa fibrótica. Esta placa se adhiere a la luz de las arterias coronarias, reduciéndola y potencialmente llegando a calcificarse¹.

El resultado final es una lesión avanzada que presenta un “capuchón” fibrótico recubierto de material necrótico rico en lípidos y altamente trombogénico. Los proteoglicanos generados por las células del músculo liso pueden unirse a más lipoproteínas, prolongando su permanencia en la capa íntima. Estas sustancias son propensas a modificaciones oxidativas y glicosilaciones, resultando en productos finales capaces de desencadenar una respuesta bioquímica proinflamatoria. Además, la apoptosis celular es frecuente en las lesiones ateroscleróticas, lo que conduce a la deposición de factor tisular capaz de activar la cascada de coagulación sanguínea, contribuyendo al microambiente protrombótico^{1,13}.

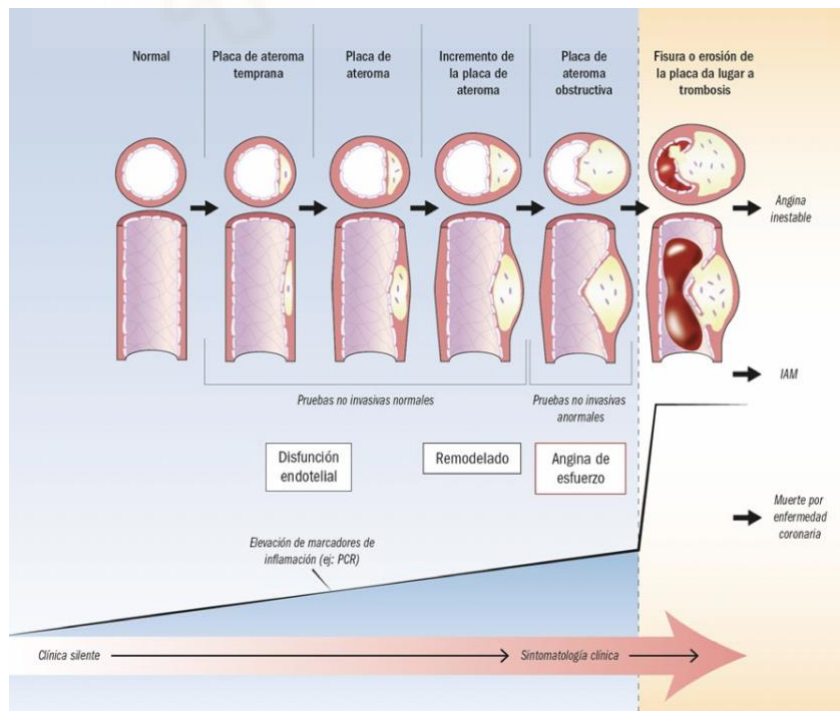


Figura 1. Progresión de la placa de ateroma coronaria ¹³

Los casos crónicos de cardiopatía isquémica (SCC) se desarrollan debido a una reducción progresiva pero estable del flujo sanguíneo coronario a lo largo de varios años, como consecuencia del crecimiento gradual de la placa de ateroma (Figura 1), la mayoría de los casos de isquemia miocárdica aguda (SCA) surgen por la obstrucción abrupta de una arteria coronaria significativa. La principal causa es una alteración física, como rotura o erosión de la placa aterosclerótica, seguida de una complicación trombótica repentina debido a la agregación plaquetaria y embolización distal. Esta placa aterosclerótica, posiblemente originada en otra parte del organismo, puede generar una obstrucción crítica del flujo sanguíneo, provocando infraperfusión del miocardio. Si no se resuelve rápidamente, este proceso conduce al infarto de miocardio^{1,13}.

Los primeros cambios estructurales que se manifiestan en los cardiomiocitos durante un episodio de isquemia son: la disminución de los depósitos de glucógeno, la presencia de miofibrillas relajadas y la ruptura del sarcolema. Estos cambios son detectables en los primeros 10-15 minutos. A nivel microscópico, se pueden observar anomalías mitocondriales a los 10 minutos de iniciarse la oclusión coronaria, y estas irregularidades tienden a progresar. Sin embargo, en el caso de los seres humanos, pueden pasar varias horas antes de que sea posible identificar la necrosis de los cardiomiocitos.

1.2. Clasificación

De acuerdo con la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) podemos clasificar la cardiopatía isquémica en ¹:

- ***Síndrome Coronario Crónico (SCC)***

Antes conocido como CI estable. Se produce una insuficiente oferta de oxígeno para una determinada demanda. La mayoría de las veces se produce por placas ateroscleróticas, pero sin eventos trombóticos.

- **Síndrome Coronarios Agudo (SCA)**

El fundamento fisiopatológico subyacente implica la necrosis cardíaca, evidenciada por la elevación subsiguiente de la troponina. Este fenómeno suele originarse principalmente a raíz de la trombosis en la arteria coronaria, desencadenada por la ruptura de una placa aterosclerótica². En algunos casos, la manifestación puede limitarse a la isquemia cardíaca sin llegar a la necrosis. No obstante, para considerarse un síndrome coronario agudo (SCA), el sustrato fisiopatológico debe seguir siendo el mismo: la rotura de una placa aterosclerótica. Dentro de la categoría de los SCA, podemos identificar:

1. SCA con elevación del segmento ST (SCACEST). Se observa elevación del segmento ST de manera mantenida durante más de 20 minutos.
2. SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST). Dolor torácico típico o equivalente anginoso sin elevación mantenida del segmento ST.

Tradicionalmente se conocían como angina estable o angina inestable, pero con la nueva clasificación la angina inestable se corresponde con el SCC y la inestable con el SCA.

1.3. Epidemiología

La cardiopatía isquémica es la primera causa de muerte en el mundo siendo responsable de 9,44 millones de muertes en el año 2021. En países desarrollados 1 de cada 3 muertes en personas mayores de 35 años es debida a esta causa. En la Unión Europea, las enfermedades cerebrovasculares representan el 40% de la totalidad de los fallecimientos³.

La prevalencia de la cardiopatía isquémica es del 2,4%, encontramos un 3,8% en hombres y un 1,6% en mujeres. Este efecto se debe al efecto protector que tienen las hormonas femeninas contra la enfermedad coronaria y esto hace que tengan tasas de enfermedad coronaria equivalentes a las de hombres 10 años más jóvenes. Además, estas cifras se ven incrementadas con la edad llegando en mayores de 64 años a un 11,5 % de prevalencia en hombres y un 5% en mujeres⁴.

La tendencia en los últimos años de la incidencia de enfermedad coronaria está disminuyendo tanto en Europa como en EE. UU., esto puede deberse al mayor control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) junto con la mejora de los hábitos de vida y de los tratamientos frente a la enfermedad coronaria. En nuestro país los datos son claros, la mortalidad por enfermedad isquémica del corazón presenta una tendencia descendente desde 2012, alcanzándose en 2021 el valor más bajo de la serie (53,4). Por el contrario, en países como Latinoamérica la tendencia está al alza pues son países que presentan altos índices de sedentarismo, tabaquismo... que como se detalla más tarde son factores directamente implicados con esta patología ¹.

La cardiopatía isquémica es una enfermedad que está ligada directamente a la edad, por tanto, se espera que estas cifras se incrementen en los próximos años debido al envejecimiento que experimentará la población de nuestro país. Por tanto, cuando en el año 2049 el 24% de la población española sea mayor de 75 años, se espera que los casos de SCA aumenten un 69-116% ⁵.

1.4. Impacto sociosanitario

En España, las enfermedades cardiovasculares producen anualmente alrededor de 500 mil ingresos, siendo la cardiopatía isquémica la primera causa de hospitalización en este grupo⁶.

En el estudio llevado a cabo por Olry et al. ⁷ se llevó a cabo un análisis económico del impacto presupuestario que tiene el tratamiento con inhibidores PCSK9 frente al tratamiento tradicional. Este análisis económico se llevó a cabo mediante el cálculo de la razón coste de efectividad incremental (RCEI)= (coste alternativa B - coste alternativa A) / (eficacia B) - (eficacia A). El coste promedio para los pacientes en tratamiento con evolocumab (26 meses) fue de 11 134,78 euros para la variable primaria, y de 11 088,46 euros para la secundaria, mientras que para el tratamiento estándar fue de 393,83 euros y 328,15 euros respectivamente. La Razón de Costo Efectividad Incremental (RCEI) ascendió a 633 684,39 euros para la medida primaria, reflejando el coste adicional por cada

evento cardiovascular o muerte evitados, la RCEI para la medida secundaria fue de 717 354,20 euros.

En EE. UU. el coste estimado para el tratamiento con PSK9 es de 14 350 dólares para un año, siendo el coste previsto para 5 años de 592 billones de dólares lo que supondría un ahorro al sistema de 28 millones de dólares en prevención de efectos cardiovasculares ⁸.

El problema principal de este tratamiento es su elevado coste, ya que la facilidad de acceso depende del sistema sanitario que tengas. En España, está financiado por el SNS por lo que los pacientes que lo necesiten se pueden beneficiar de este con un coste gratuito. Por el contrario, hay algunos países como EE.UU. dónde este tratamiento tiene un problema asociado, pues provoca un incremento en la cuota mensual del seguro de asistencia sanitaria y además los pacientes con copago tienen que pagar hasta 300 dólares al mes para recibir dicho tratamiento ⁸.

1.5. Factores de riesgo

Los factores que faciliten o empeoren el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica jugarán un papel fundamental en el desencadenamiento y la mortalidad por cardiopatías isquémicas:

- **Edad**

Es el principal marcador de riesgo, ya que es el que tiene el mayor valor predictivo. La incidencia y prevalencia de IC aumentan con la edad, ya que con la edad aumenta la exposición a los factores de riesgo cardiovasculares FRCV⁹.

- **Sexo**

Los hombres padecen la IC con más frecuencia que las mujeres, aun así, las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte de mujeres en Europa. Las mujeres tienen un efecto protector por los estrógenos, por lo que su

riesgo cardiovascular se equipara al de los hombres diez años más jóvenes. A esto cabe añadir, que tras la menopausia aumentan los niveles de colesterol LDL, junto con el deterioro de la función endotelial lo que aumenta significativamente el riesgo de sufrir IC⁹.

- **Dislipidemia**

Unas altas cifras de colesterol total, especialmente de LDL y una baja concentración de HDL aumenta el riesgo de su acúmulo, favoreciendo la formación de la placa de ateroma. Además, se sabe que la concentración de LDL en jóvenes es un factor predictor de la aparición de enfermedad coronaria⁹.

Las personas con concentraciones altas de HDL tenían menos probabilidad de tener enfermedad coronaria e inferior a la de los individuos con concentraciones de HDL bajas. Se calcula que un aumento de 1 mg/dl en la concentración de HDL se asocia a una disminución del riesgo coronario de un 2% en los varones y un 3% en las mujeres¹⁰. Por esto, niveles bajos de HDL se han constituido como factor de riesgo cardiovascular y deben utilizarse para la estimación del riesgo.

- **Hipertensión arterial**

Este es uno de los principales factores de riesgo, pues una elevada presión sanguínea favorece la progresión crónica de la aterosclerosis. La deposición de lípidos y la formación de la placa de ateroma aumentan la presión transmural en la pared arterial, generando estrés mecánico y permeabilidad endotelial, lo que contribuye a una respuesta coronaria menos eficiente. La hipertensión está estrechamente vinculada con alteraciones metabólicas, como resistencia a la insulina o dislipidemia, factores también relacionados con la cardiopatía isquémica¹⁰. Además, la hipertensión puede precipitar la isquemia coronaria aguda al aumentar la demanda y reducir el suministro de oxígeno.

El principal problema de esta patología es que es una enfermedad silente en muchos casos, pero tiene la ventaja de que es fácilmente controlable mediante

mejoras en el estilo de vida y/o con tratamiento farmacológico. La hipertensión arterial es el principal factor de riesgo en pacientes mayores de 50 años^{9,13}.

- **Diabetes Mellitus**

Es un factor de riesgo significativo al haberse observado una incidencia significativamente mayor de IC en pacientes diabéticos que en no diabéticos¹⁰. La diabetes mellitus se asocia a un aumento de dos a tres veces de la posibilidad de aparición de enfermedad coronaria, también la intolerancia a la glucosa se relaciona con un incremento de 1,5 veces de desarrollar IC⁹. Además, incrementa la susceptibilidad miocárdica a la lesión isquémica y altera la respuesta de los cardiomiocitos a las estrategias de condicionamiento isquémico, debido a la interrupción en las vías de señalización intracelular encargadas de la resistencia a la muerte celular. Asimismo, los diabéticos presentan una mayor prevalencia cardiopatía isquémica y también sufren más complicaciones tras haber sufrido un síndrome coronario.

A destacar, que la enfermedad coronaria aparece antes en pacientes con diabetes tipo 1 ya que son pacientes más jóvenes, sin embargo, los estudios demuestran que la diabetes tipo 2 es más aterogénica⁹.

- **Tabaquismo**

Los estudios de casos y controles, así como los de cohortes, sobre la influencia del tabaquismo son concluyentes y muestran una incidencia significativamente mayor de cardiopatía isquémica y una mayor mortalidad asociada en personas que fuman. Por ejemplo, en adultos "jóvenes" (menores de 40-55 años), el hábito de fumar se ha vinculado con una probabilidad de sufrir un infarto de miocardio 3,3 y 4,6 veces mayor en comparación con no fumadores o exfumadores. En adultos de mayor edad, este riesgo también se incrementa en 2,4 veces¹².

El hábito de fumar ha sido vinculado a un riesgo de mortalidad por cardiopatía isquémica que es un 70% mayor en comparación con la ausencia de dicho

hábito. Este riesgo está relacionado con el número de cigarrillos consumidos, la duración del hábito y la profundidad de la inhalación.

- **Factores genéticos**

La presencia de un antecedente familiar de enfermedad cardiovascular temprana se reconoce como factor de riesgo para la cardiopatía isquémica, en especial si es un familiar de primer grado (varón menor de 55 años y mujer menor de 65 años)¹³.

- **Otros factores**

El consumo excesivo de alcohol, elevados niveles de estrés, la falta de sueño, la contaminación ambiental, una dieta poco saludable, la presencia de comorbilidades (como infección por VIH, hiperuricemia, trastornos del sueño o algunas enfermedades inflamatorias o autoinmunes) y los antecedentes personales de cardiopatía isquémica son algunos de los factores que se han señalado como posibles potenciadores del riesgo de padecer IC¹⁰.

1.6. Tratamiento Farmacológico

Las guías clínicas coinciden en que el tratamiento de la dislipidemia debe ser una combinación de medidas farmacológicas y cambios en el estilo de vida. Una reducción de lipoproteínas de baja densidad (LDLc) tras un SCA se asocia a menos efectos secundarios. Actualmente, el objetivo del tratamiento para la prevención es reducir LDLc a $<1,4$ mmol/L (<55 mg/dl), así como también reducir el valor basal de LDL en un 50%¹⁶. En pacientes que experimenten un segundo evento cardiovascular en un periodo menor a 2 años, reducir LDLc a $<1,0$ mmol/L puede resultar beneficioso¹⁶.

El tratamiento hipolipemiante debe comenzar lo antes posible. Se inicia con una estatina de alta intensidad, normalmente, atorvastatina o rosuvastatina con posología hasta la dosis máxima tolerada.

En el ensayo IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), se demostró que si se administra de ezetimiba de forma concomitante a las estatinas se aumentan las posibilidades de conseguir el objetivo terapéutico durante la hospitalización¹⁶.

En el ensayo ODDISSEY se estableció el beneficio que supone el tratamiento con inhibidores PCSK9 en pacientes que no han alcanzado el beneficio terapéutico, pese estar en tratamiento con ezetimiba y estatinas¹⁶.

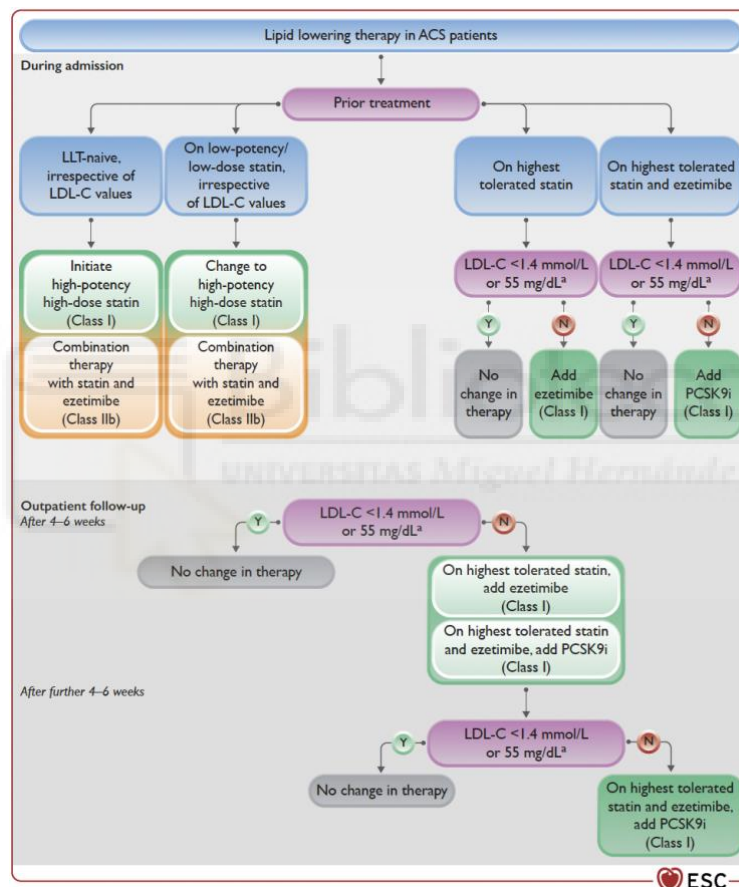


Figura 2. Terapia para reducción de lípidos en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA).¹⁶

1.6.1. Inhibidores PCSK9

La PCSK 9 (proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9) es un enzima que interviene en la degradación de los receptores de LDL en el hepatocito. Si se bloquea este enzima se reduce la degradación de LDL, pudiendo aumentar su captación con la consiguiente reducción de sus concentraciones plasmáticas¹⁴.

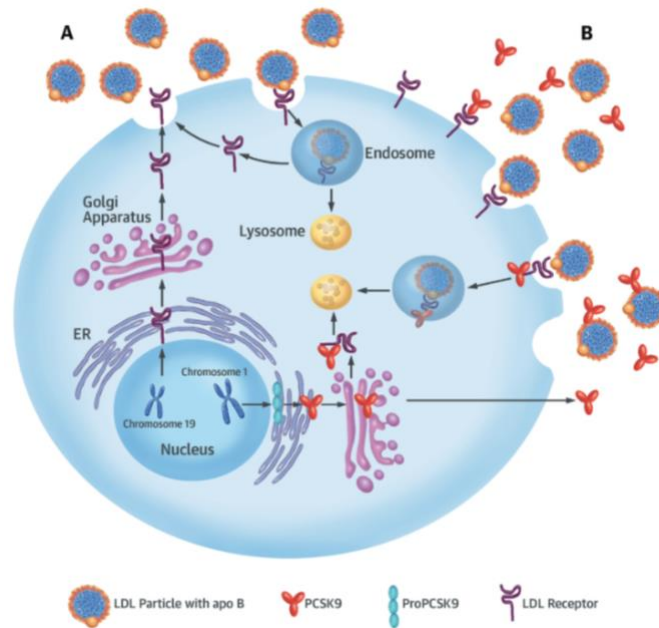


Figura 3. Ciclo de vida de PCSK9 y efecto en la degradación de LDL¹⁵.

Casi la mitad de la PCSK9 en el torrente sanguíneo se encuentra asociada a partículas LDL, mientras que el resto se desplaza libre o como lipoproteínas de alta densidad (HDL). La PCSK9 unida a LDL está intacta en la mayoría de los casos, mientras que la PCSK9 que circula libre es en su mayoría una proteína más corta escindida por furina con una afinidad reducida por LDL. Se ha establecido una media de una partícula de PCSK9 por cada quinientas partículas de LDL naturales en plasma.¹⁵

En la actualidad hay disponibles dos anticuerpos monoclonales contra PCSK9 (alirocumab y evolocumab) son subtipos de IgG que se unen a PCSK9 circulante en proporción 1:1.¹⁵ Esta acción conduce a la acumulación de LDL en la membrana del hepatocito, un aclaramiento acelerado de LDL y, por tanto, la disminución de los niveles plasmáticos de LDLc.

Alirocumab se comercializa en 2 dosis: 75 y 150 mg por vía subcutánea (SC) cada 2 semanas y 300 mg mensualmente. Evolocumab está disponible en 2 esquemas de dosificación que alcanzan el mismo nivel de reducción de LDL-C (aproximadamente 60%): 140 mg SC cada 2 semanas, o 420 mg SC mensuales.

En todos los casos, los niveles de lípidos han de reevaluarse 4-6 semanas después de cada tratamiento o ajuste de dosis para determinar si se han alcanzado los objetivos del tratamiento.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

El objetivo principal de este trabajo fin de grado es realizar una revisión sistemática sobre los efectos a largo plazo del tratamiento con inhibidores de PCSK9 en pacientes con cardiopatía isquémica.

2.2. Objetivos específicos

- Analizar los datos clínicos para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con inhibidores PCSK9 a lo largo del tiempo.
- Evaluar el impacto de los tratamientos farmacológicos innovadores frente a los tradicionales.
- Identificar los factores de riesgo que hacen a los pacientes más susceptibles de sufrir cardiopatía isquémica y cómo afecta el tratamiento con PCSK9.

3. MÉTODOS

3.1. Diseño del estudio

El estudio se ha llevado a cabo mediante una revisión sistemática con la literatura publicada preexistente acerca del papel de los inhibidores de PCSK9 en pacientes con cardiopatía isquémica, así como los efectos a largo plazo de este tratamiento.

3.2. Fuente de obtención de datos

Los datos obtenidos han sido recopilados mediante la consulta directa de las bases de datos Medline, vía PubMed, y EMBASE.

3.3. Aspectos éticos

Dado que se trata de un estudio de revisión sistemática no se ha precisado consentimiento de pacientes ni revisión por un comité de investigación médica. Las revisiones no tienen consideraciones éticas. Las consideraciones éticas se asocian a investigaciones con seres humanos o animales generalmente, en donde el investigador debe respetar los principios éticos y legales.

3.4. Estrategia de búsqueda

Tras la identificación del tema de estudio, se realizó la búsqueda bibliográfica de artículos publicados en revistas científicas, especialmente aquellas relacionadas con el área de cardiología.

Lo primero que se hizo fue establecer los MeSH terms (Medical Subject Headings, National Library of Medicine) con ayuda del tesoro Descriptores en Ciencias de la Salud (DECS), que es el vocabulario controlado que utiliza descriptores para indexar artículos científicos. De esta forma, mediante el uso de estos descriptores se consigue recuperar los documentos de las bases de datos, siempre que estos contengan los descriptores empleados en la búsqueda. Los descriptores establecidos para este estudio fueron: "PCSK9 Inhibitors"; "Coronary Artery Disease" "Long Term".

Posteriormente se realizó una lectura de los títulos, con exclusión de aquellos trabajos que no cumplieran con los criterios de inclusión / exclusión.

Criterios de inclusión:

- Ensayos clínicos, registros observacionales y metaanálisis.
- Publicados en revistas revisadas por pares.
- Diseño comparativo de pacientes que reciben inhibidores de PCSK9 frente a placebo
- El estudio proporciona datos de valores analíticos de colesterol, eventos clínicos y efectos adversos de los tratamientos.
- Publicados en las últimas dos décadas.

Criterios de exclusión:

- Trabajos de experimentación animal.
- Trabajos publicados en idiomas diferentes a inglés o español.
- Trabajos no centrados en el tratamiento con inhibidores de PCSK9 o en población con enfermedad coronaria.
- Estudios que no recogían resultado de las intervenciones; con objetivos no relevantes; intervenciones no debidamente detalladas, si evaluaban únicamente costes; sin datos originales; o si los artículos no estaban disponibles.

La estrategia de búsqueda se realizó por duplicado por dos investigadores independientes (G.L.C y M.J.G.V), y las diferencias entre ambas se resolvieron por un tercer investigador (V.B.G.). Los datos de la búsqueda se muestran en la figura 4, dónde en excluidos por otros criterios se tienen en cuenta artículos repetidos o cuyos datos habían sido actualizados con posterioridad.

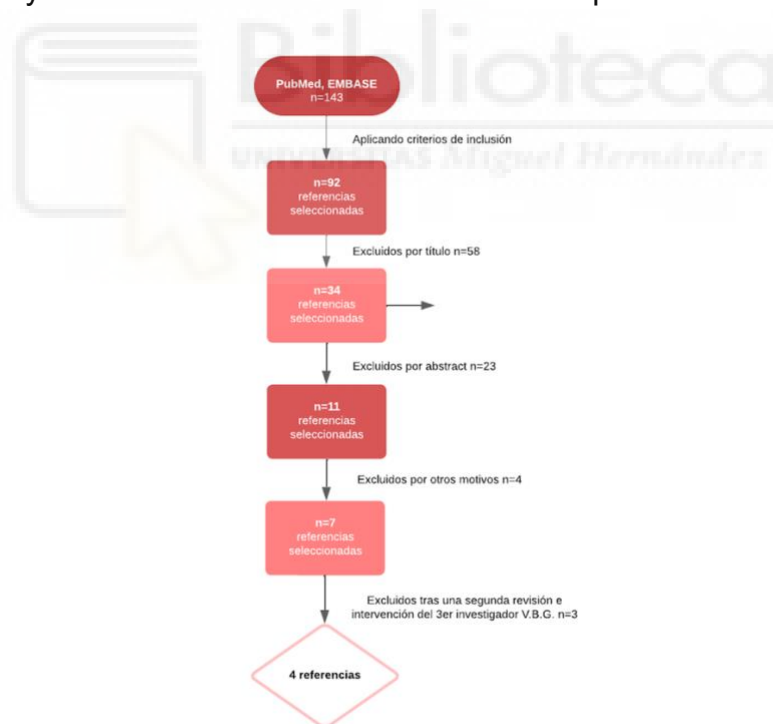


Figura 4. Diagrama de flujo de la búsqueda

La principal problemática de esta búsqueda fue la gran cantidad de artículos publicados para PCSK9 pero que no cumplen posteriormente los criterios de inclusión con relación a su uso en cardiopatía isquémica. Como se puede observar en la figura anterior y tras la intervención del tercer investigador V.B.G.

se obtuvieron un total de 4 artículos que son los que componen este estudio (tabla 1).

Autores	Fármaco	EC	Descripción
Schwartz et al. 2014 ¹⁷	Alirocumab	ODYSSEY (fase III)	Se establece el algoritmo de tratamiento a seguir. También, se establece un plan para evitar niveles bajos y sostenidos de LDL.
Schwartz et al. 2023 ²³	Alirocumab	ODYSSEY	Comparación de alirocumb vs placebo para disminuir LDL y prevenir CI.
Gaba et al. 2023 ²⁷	Evolocumab	FOURIER-OLE	Estudio ampliación de FOURIER dónde todos los pacientes recibieron el fármaco para demostrar su eficacia y beneficio a largo plazo.
Ostadal et al. 2022 ²²	Alirocumab	ODYSSEY	Estudio del efecto de alirocumab en pacientes con factores de riesgo metabólico y su nivel de respuesta.

Tabla 1. Artículos seleccionados tras la búsqueda

3.5. Plan de trabajo

Inicio del proyecto en septiembre de 2023 mediante la definición del tema de la tesis y la pregunta de investigación.

Búsqueda bibliográfica por duplicado octubre y noviembre de 2023.

Resolución de duplicados y de divergencias en las búsquedas por un tercer investigador: noviembre de 2023.

Lectura crítica de los trabajos: diciembre de 2023.

Redacción de introducción y metodología: noviembre y diciembre de 2023.

Redacción de resultados y discusión: diciembre de 2023 y enero de 2024.

3.6. Presupuesto

El trabajo no ha requerido de financiación. Los artículos se han obtenido desde la biblioteca de la UMH. Los artículos que no se pudieron descargar directamente desde la web de la universidad se solicitaron a la biblioteca de la universidad por correo electrónico, recibiendo el archivo PDF sin coste económico.

3.7. Distribución de las tareas

Gloria Luna Cañadas, como investigadora principal se encargó de la selección de la pregunta de investigación, de la selección de los términos de búsqueda, de

las búsquedas bibliográficas, la lectura inicial de abstracts y posterior de artículos completos y la redacción del trabajo.

María José Ganga Vicente se encargó de la búsqueda bibliográfica (duplicado). El Dr. Vicente Bertomeu se encargó de la resolución de conflictos entre las búsquedas, la corrección del trabajo final y la supervisión global del proyecto.

4. RESULTADOS

La mortalidad después de un SCA es de un 13% a 5 años desde el evento. La problemática surge en que todos los pacientes no responden al tratamiento de la misma forma, y, por tanto, hay algunos que siguen sin poder controlar su nivel de colesterol, especialmente el LDL, que es el causante principal de esta patología aunque estén siendo tratados con estatinas en altas dosis ^{17,18,19}. El primer año de tratamiento es fundamental, pues se puede conseguir la mayor reducción del riesgo coronario que en años sucesivos, aunque una vez establecido el efecto clínico este puede permanecer en el tiempo ²⁴.

La PCSK9 (apoproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9) tiene un papel fundamental en la regulación de la concentración de LDLc en el hepatocito. Hay diferentes presentaciones de polimorfismos genéticos de PCSK9 en los que se ha demostrado que las personas que tienen una mutación con pérdida de función presentan menores niveles plasmáticos de LDLc y una menor incidencia de enfermedad coronaria ^{17,20}.

4.1. Eficacia y seguridad de los inhibidores de PCSK9

Alirocumab es un anticuerpo monoclonal inhibidor de PCSK9, que consigue reducir las concentraciones plasmáticas de LDLc en un mayor grado si se prescribe junto con una estatina, que la monoterapia con estatina. En pacientes con unos niveles basales de ≥ 100 mg/dL de LDLc con prescripción de atorvastatina 80 mg diaria se consiguió una reducción del 17%, mientras que si a la atorvastatina se le suma el efecto sinérgico de alirocumab 150 mg cada dos semanas (SC) se consiguió una reducción de hasta el 73% ²¹.

En el estudio ODYSSEY Outcomes se probó la hipótesis de cómo el tratamiento con alirocumab (inhibidor PCSK9) consigue mejores niveles plasmáticos de LDLc y otras lipoproteínas ateroscleróticas después de un SCA.¹⁷

En este estudio se llevó a cabo la comparación del efecto de alirocumab vs placebo en 18 924 pacientes en un estudio doble ciego llevado a cabo en 57 países, en 1 315 lugares entre noviembre 2012 y febrero 2017 ^{17,22}. Todos los pacientes fueron asignados de manera randomizada a tratamiento con alirocumab 75 mg o placebo en una ratio 1:1. Además, la dosis de alirocumab podía aumentar hasta 150 mg en caso de que tras la administración de alirocumab 75 mg los niveles de LDL fuesen mayores a 50 mg/dL ²³. El algoritmo de tratamiento a seguir en cada caso se encuentra detallado en la figura 5.

La población de estudio fueron pacientes de ambos sexos (hombres y mujeres) mayores de 40 años que estaban hospitalizados por SCA. Además, estos pacientes debían tener unos niveles inadecuados de lipoproteínas aterogénicas pese a estar en tratamiento con atorvastatina 40 mg o 80 mg, rosuvastatina 20 o 40 mg o la máxima dosis tolerada de alguna de las anteriores. Definiéndose los niveles inadecuados de lipoproteínas como: LDLc ≥ 70 mg/dL (1,81 mmol/L), no HDLc > 100 mg/dL (2,59 mmol/L) o apoproteína B > 80 mg/dL (0,8 mmol/L) ¹⁷. Todos los pacientes que al finalizar el primer periodo (hasta la semana 16) cumplían con los criterios de inclusión, iniciaron tratamiento con alirocumab 75 mg por vía subcutánea cada 2 semanas o placebo. Los pacientes acudían a control los meses 1,2,4,8,12,16, 20 y 24 tras aleatorización, y cada 6 meses hasta la finalización del estudio. ¹⁷

Los niveles plasmáticos de LDL se calcularon mediante el empleo de la fórmula de Friedewald, excepto cuando valor calculado < 15 mg/dL o pacientes con hipertrigliceridemia con niveles de triglicéridos > 400 mg/dL, dónde la medida se realizaba de forma directa mediante ultracentrifugación y cuantificación beta²³.

Para medir la eficacia se tuvieron en cuenta las siguientes variables: tiempo transcurrido hasta la primera muerte por enfermedad coronaria, evento coronario importante no mortal o accidente cerebrovascular isquémico. Los criterios

secundarios incluyen procedimientos de revascularización coronaria causados por isquemia, hospitalización por insuficiencia cardiaca congestiva y mortalidad por todas las causas. Los criterios de laboratorio incluyen cambios en las concentraciones iniciales de LDLc, apolipoproteína B, no HDLc, hemoglobina A1c y proteína C reactiva de alta intensidad.

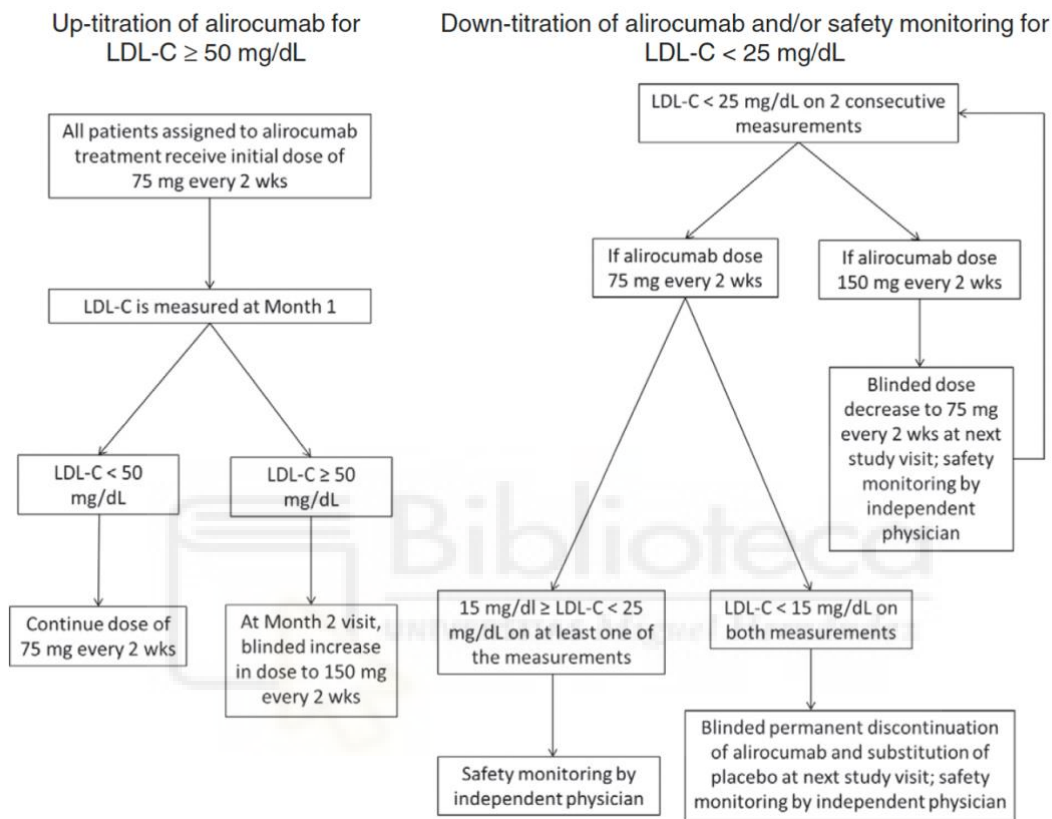


Figura 5. Algoritmo tratamiento durante el estudio ODYSSEY ¹⁷

Para medir la seguridad se evaluó mediante las pruebas de laboratorio y la notificación de efectos adversos, siendo los más importantes, reacción en el lugar de inyección y alergias. Fue muy importante tener en cuenta otros factores que pudiese dar lugar a bajos niveles de LDLc como anemia hemolítica y anomalías neurocognitivas.¹⁷ La medida de los anticuerpos anti-alirocumab se realizó en los meses 2,4 y 12, y posteriormente, de forma anual hasta el fin del estudio.

Durante este estudio si un sujeto presentaba en 2 mediciones consecutivas niveles inferiores a 15 mg/dL de LDL automáticamente se cambiaba a placebo.

Con esto, lo que se trató es de conseguir el máximo de sujetos con niveles de LDLc <50 mg/dL, pero que no tuviesen niveles sostenidos menores a 15 mg/dL.

Se llevó a cabo el emparejamiento por puntuación de propensión de los pacientes del grupo de alirocumab que fueron sustituidos con placebo. Las características consideradas para el emparejamiento fueron la edad, el sexo y la región geográfica; antecedentes de diabetes, tabaquismo actual, injerto de derivación de arteria coronaria previo, intervención coronaria percutánea previa, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y malignidad; y tipo de SCA índice (infarto de miocardio sin elevación del segmento ST, infarto de miocardio con elevación del segmento ST o angina inestable), revascularización para el SCA índice, intensidad del tratamiento con estatinas en el momento de la aleatorización (alta intensidad versus otras), índice de masa corporal, presión arterial sistólica, tasa de filtración glomerular estimada dicotomizada en 60 ml/min/1,73 m² y concentraciones basales de LDLc y lipoproteína (a)²³.

La media de seguimiento del estudio fue de 2,8 años. En el 88,8% de los casos los pacientes fueron tratados con atorvastatina o rosuvastatina y presentaron un nivel medio inicial de LDLc de 87 mg/dL o 2,69 mmol/L. Alirocumab consiguió reducir el riesgo de evento coronario adverso (MACE) en un 85% (HR 0,85; IC del 95%; P<0,001) y esto se asoció a un menor riesgo de muerte (HR 0,85; IC del 95%; P=0,03).²³

Setecientos treinta individuos pertenecientes al grupo de alirocumab consiguieron niveles de LDLc <0,39 mmol/L, estos pacientes presentaron menores niveles basales de lipoproteína A y LDLc. Dichos pacientes fueron emparejados con 1 460 individuos del grupo placebo con una ratio 1:2 usando ocho características para realizar el emparejamiento: LDL-C inicial, lipoproteína a, índice de masa corporal (IMC), la presión arterial sistólica, la región geográfica, el sexo, tratamiento con estatinas de alta intensidad (frente a otros) y adherencia a la medicación del estudio (número de dosis autoinyectadas durante el período de 61 días previo a la evaluación del LDLc del mes 4). Tras el estudio, se vio que las características de los individuos que consiguieron mejores niveles de LDLc

tras iniciar tratamiento con alirocumab tenían un denominador común ya que eran hombres, diabéticos, en tratamiento con estatinas de alta intensidad, con una buena adherencia terapéutica y de origen asiático o sudamericano.²³

En la figura 6 se puede observar cómo fueron cambiando las concentraciones de LDLc desde el inicio de la aleatorización. La mediana (Q1, Q3) del periodo de seguimiento para el criterio principal de evaluación de eventos cardiovasculares mayores (MACE) en pacientes que lograron niveles sucesivos de LDLc <0,39 mmol/L con alirocumab, seguido de una sustitución ciega con placebo, y en los pacientes emparejados del grupo placebo, fue de 2,8 y 2,6 años, respectivamente. La mediana del tiempo hasta la sustitución fue de 8,3 meses tras la aleatorización y previo a la sustitución, estos pacientes experimentaron una mediana de 6,0 meses con niveles de LDLc <0,39 mmol/L. La mediana de LDLc en el mes 4 fue de 0,41 mmol/L, y el valor mínimo de LDLc alcanzado durante el seguimiento por estos pacientes fue de 0,18 mmol/L.²³

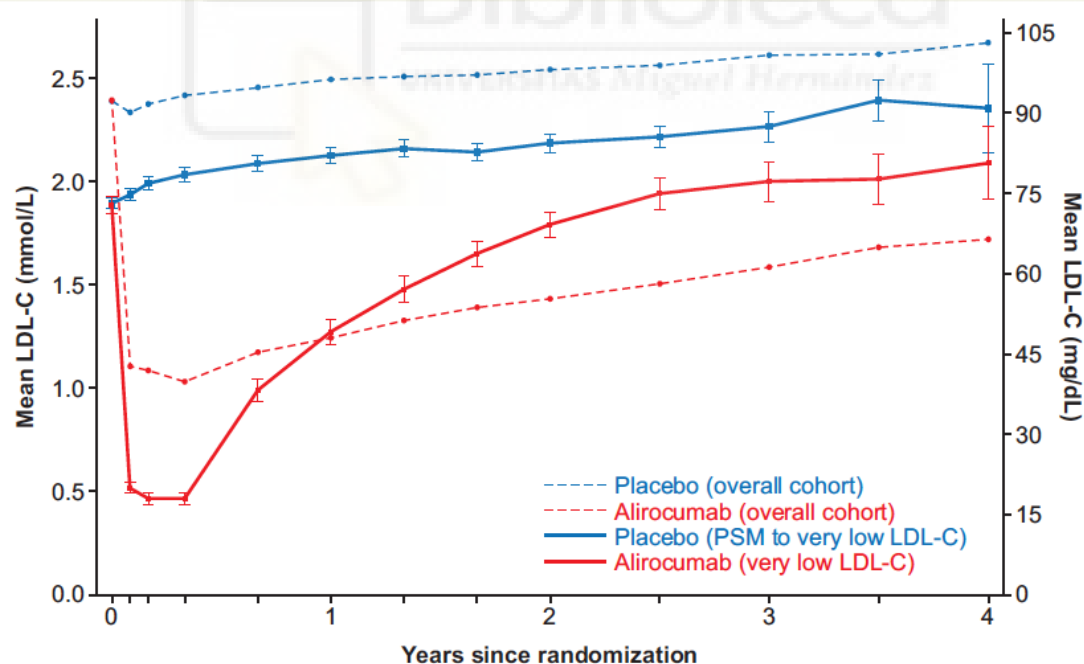


Figura 6. Niveles de LDLc en el estudio ODYSSEY²³

En la tabla 2 se representa la incidencia acumulada de eventos cardiovasculares mayores (MACE) en los 730 pacientes del grupo tratado con alirocumab, que fueron sometidos a una sustitución ciega con placebo. 47 de los 730 individuos (6,4%) que presentaban niveles <0,39 mmol/L de LDL sufrieron un MACE. Sin

embargo, en aquellos emparejados a placebo sufrieron un MACE 122 de 1460 participantes (8,4%). Asimismo, en la figura 7 se muestra la incidencia en los 1460 pacientes emparejados por puntuación de propensión del grupo placebo, así como en todos los grupos de alirocumab y placebo. Los pacientes emparejados por puntuación de propensión del grupo placebo exhibieron un riesgo significativamente menor de MACE en comparación con todo el grupo de placebo, con estimaciones de Kaplan-Meier a 4 años del 10,7% y 14,5%, respectivamente.

Outcome	Alirocumab group, consecutive LDL-C < 0.39 mmol/L and blinded substitution with placebo (n = 730)	Placebo group, propensity score-matched patients with consecutive LDL-C < 0.39 mmol/L on alirocumab (n = 1460)	Hazard ratio (95% confidence interval)	P value
<i>n</i> (events per 100 person-years)				
MACE composite (primary)	47 (2.3)	122 (3.2)	0.72 (0.51, 0.997)	0.047
Coronary heart disease death	11 (0.5)	25 (0.6)	0.83 (0.41, 1.68)	0.59
Non-fatal myocardial infarction	31 (1.5)	81 (2.1)	0.72 (0.48, 1.09)	0.11
Fatal or non-fatal ischaemic stroke	7 (0.3)	21 (0.5)	0.62 (0.26, 1.45)	0.25
Hospitalization for unstable angina	2 (0.1)	10 (0.3)	0.36 (0.08, 1.64)	0.14
All-cause death	15 (0.7)	48 (1.2)	0.58 (0.33, 1.04)	0.06
Ischaemia-driven coronary revascularization procedure	57 (2.8)	89 (2.3)	1.24 (0.89, 1.73)	0.21

Tabla 2. Incidencia de eventos en pacientes con niveles menores de 0,39mmol/L del estudio ODYSSEY ²³

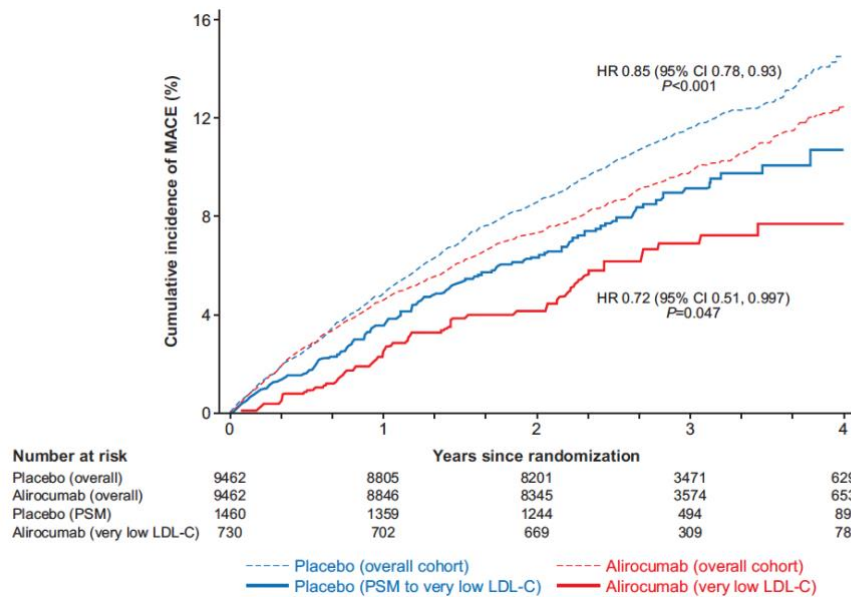


Figura 7. Incidencia acumulada de MACE del estudio ODYSSEY ²³

Los pacientes en el grupo de alirocumab que alcanzaron niveles sucesivos de LDLc <0,39 mmol/L, y que fueron sometidos a sustitución ciega con placebo, experimentaron un período de tratamiento más corto. La estimación de riesgo (HR) de tratamiento para MACE fue más baja (HR 0,72; IC del 95 %; P=0,047) en comparación con todos los grupos de alirocumab vs placebo (HR 0,85; IC del 95 %; P<0,001). No se observaron diferencias significativas en las estimaciones de riesgo de tratamiento para cada componente del criterio principal de valoración, incluyendo muerte por todas las causas y revascularización coronaria impulsada por isquemia.²³

En el ensayo controlado con placebo FOURIER, evolocumab demostró una reducción del riesgo relativo de MACE en pacientes tratados con estatinas que padecen enfermedad cardiovascular aterosclerótica crónica. Además, este beneficio se observó de manera consistente tanto en pacientes con o sin concentraciones metabólicas de lipoproteínas aterogénicas (síndrome de LDL) como en aquellos con o sin diabetes, A y B en las imágenes respectivamente.^{22,27}

El ensayo FOURIER se realizó en 27 564 pacientes con enfermedad aterosclerótica estable en un ensayo de evolocumab vs placebo. Unos años más tarde, se llevó a cabo la extensión de etiqueta abierta FOURIER-OLE dónde 6 635 pacientes fueron asignados a recibir tratamiento con evolocumab y un seguimiento durante 5 años, independientemente de la asignación que hubiesen recibido en el ensayo principal. Cabe destacar que para poder participar en dicha extensión era condición indispensable haber completado el ensayo principal FOURIER.²⁷

Los participantes en dicho ensayo podían recibir evolocumab vía subcutánea en dosis de 140 mg quincenal o 420 mg de administración mensual. Los criterios de exclusión incluían la participación en un estudio con otro fármaco o dispositivo en investigación o la incapacidad para completar el seguimiento. Este análisis tuvo por objetivo el análisis entre los niveles de LDLc tras iniciar tratamiento con evolocumab y la incidencia de resultados cardiovasculares, además se valoró la seguridad de evolocumab a largo plazo.²⁷

Las concentraciones plasmáticas de lípidos se midieron en ayunas en las semanas 12, en la semana 24 y luego cada 24 semanas hasta el fin del estudio. En este caso, también al igual que en el estudio ODISSEY las concentraciones de LDLc también se calcularon utilizando la ecuación de Friedewald.²⁷

En FOURIER-OLE, el principal criterio de valoración de eficacia abarcó la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, revascularización coronaria o ingreso hospitalario por angina inestable. Como criterio de valoración secundario clave de eficacia, se consideró la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. Se establecieron 9 criterios de valoración para evaluar la seguridad, que abarcaron eventos adversos graves, nuevos o recurrentes casos de cáncer (excluyendo el cáncer de piel no melanoma), eventos adversos asociados a cataratas, accidente cerebrovascular hemorrágico, aparición de diabetes, eventos adversos neurocognitivos, eventos relacionados con los músculos, muerte no cardiovascular y todos los eventos causantes de mortalidad. La diabetes de nueva aparición fue registrada como un evento adverso.²⁷

Los pacientes se clasificaron en cinco grupos preestablecidos según sus niveles de LDLc alcanzados: <20 mg/dL (<0,5 mmol/l), 20 a <40 mg/dL (0,5 a <1,0 mmol/l), 40 a <55 mg/dL (0,5 a <1,4 mmol/L), 55 a <70 mg/dL (1,4 a <1,8 mmol/L), o ≥ 70 mg/dL ($\geq 1,8$ mmol/L).²⁷

Para el análisis de los resultados que tuvo lugar a partir de la semana 12, se calcularon las tasas de incidencia y las probabilidades de eventos ajustadas a los criterios detallados anteriormente. Para ello se empleó un modelo multivariable, método de regresión de Poisson para corregir los factores iniciales asociados con los niveles alcanzados de LDLc en relación con todos los resultados cardiovasculares y eventos de seguridad analizados. Para este ajuste se utilizaron covariables que incluían: edad, índice de masa corporal, género, raza, tabaquismo actual, historial de infarto de miocardio, antecedentes de accidente cerebrovascular no hemorrágico, historial de diabetes, antecedentes

de enfermedad arterial periférica, uso de estatinas de alta intensidad, uso de ezetimiba y niveles de lipoproteína A a las 12 semanas.²⁷

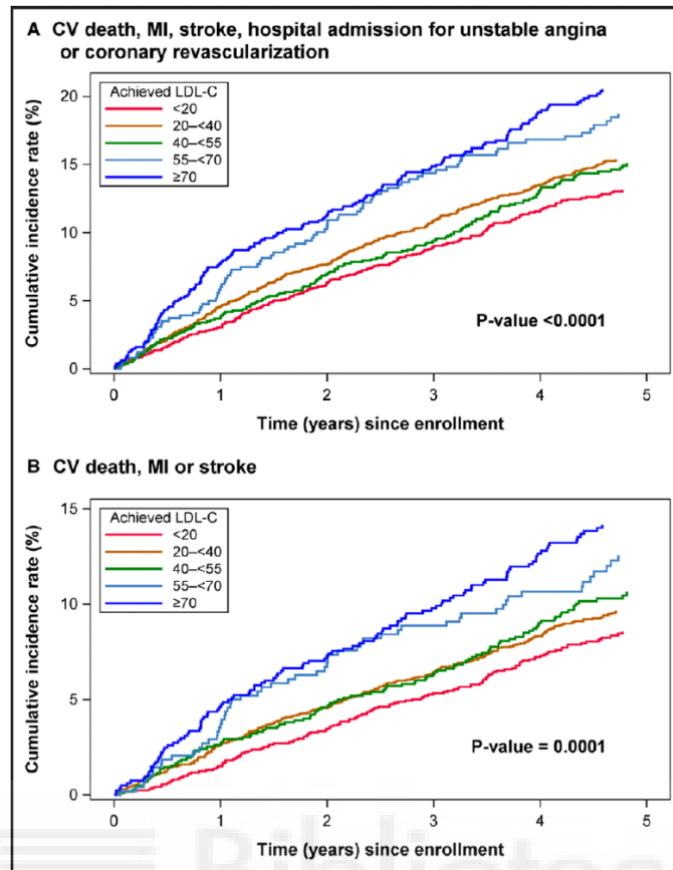
La mediana de seguimiento fue de 4,8 años y la mediana del nivel de LDLc fue de 32 mg/dl en un rango de 20 a 48mg/dL. Un total de 1.604 (24%), 2.627 (40%), 1.031 (16%), 486 (7%) y 811 (12%) pacientes alcanzaron niveles de LDLc de <20, 20 a <40, 40 a <55, 55 a <70, y ≥70 mg/dL, respectivamente.³⁰ Las características comunes en los pacientes con menores niveles de LDLc fueron hombres mayores con antecedentes de cardiopatía isquémica y con antecedentes de diabetes o hábito tabáquico.²⁷

En la tabla 3 se puede observar los eventos totales según los niveles alcanzados de LDLc por los distintos subgrupos, como se puede apreciar en la tabla a mayor nivel de LDLc la posibilidad de sufrir un evento es potencialmente mayor.

Outcomes	Achieved LDL-C level, mg/dL					Adjusted P trend
	<20 (n=1604)	20-<40 (n=2627)	40-<55 (n=1031)	55-<70 (n=486)	≥70 (n=811)	
Cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, coronary revascularization, or hospital admission for unstable angina	4.93 (4.02, 6.04)	6.14 (5.10, 7.38)	5.47 (4.43, 6.76)	7.24 (5.75, 9.13)	8.28 (6.80, 10.08)	<0.0001
Cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke	3.13 (2.53, 3.88)	3.59 (2.96, 4.36)	3.83 (3.08, 4.77)	4.49 (3.51, 5.74)	5.08 (4.13, 6.25)	<0.0001

Tabla 3. Eventos totales según los niveles de LDLc alcanzados en el estudio FOURIER-OLE.²⁷

Las Figuras 8A y 8B muestran las curvas de incidencia acumulada para el criterio de valoración principal y el criterio de valoración secundario clave. Estas curvas reflejan una disminución gradual en las tasas de eventos a medida que se alcanzan niveles más bajos de LDLc. El análisis de LDLc como variable continua reveló una relación que niveles más bajos, incluso descendiendo a LDLc <20 mg/dL, están asociados con un menor riesgo de alcanzar el punto final primario de eficacia, que engloba muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, revascularización coronaria o ingreso hospitalario por angina inestable. Se observó una relación similar entre los niveles de LDLc alcanzados y el riesgo del criterio de valoración secundario clave de eficacia de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, con un riesgo un 21% menor por cada 1,0 mmol/l (38,7 mg/dl) de LDL alcanzado, mientras que en el caso del criterio de valoración primario este riesgo fue un 14% menor.²⁷



Figuras 8A y 8B. Tasas de incidencia acumulada de resultados cardiovasculares en FOURIER-OLE.²⁷

FOURIER-OLE fue el primer ensayo en conseguir los niveles de LDLc más bajos ya que en este estudio, 370 pacientes alcanzaron niveles de LDLc inferiores a 10 mg/dL y 1604 pacientes alcanzaron niveles inferiores a 20 mg/dL. En un análisis de estos 370 individuos (6%) en FOURIER-OLE que alcanzaron niveles de LDLc <10 mg/dL en comparación con aquellos con un nivel alcanzado de LDLc ≥ 100 mg/dL. Las tasas de incidencia para el criterio de valoración primario de eficacia y el criterio de valoración secundario clave de eficacia fueron un 36 % y un 43 % más bajas (P=0,04 y P=0,02, respectivamente), mientras que las tasas de eventos adversos graves se mantuvieron similares. Cabe destacar que la mortalidad es más baja en aquellos sujetos que presentaron niveles más bajos de LDLc.²⁷

El tratamiento continuo con evolocumab no solo disminuyó aún más el riesgo de eventos cardiovasculares, sino que también se llevó a cabo sin problemas de seguridad significativos. Para confirmar lo anterior, se puede analizar el porcentaje de abandono por efecto adverso que no llegó al 3% por categoría. Se

demonstró un riesgo aproximadamente un 20% menor de eventos cardiovasculares por cada disminución de 1 mmol/L en el nivel de LDLc alcanzado.

4.2. Factores de riesgo cardiovascular

Se han vinculado varios factores metabólicos a un mayor riesgo de experimentar eventos cardiovasculares adversos significativos (MACE). Estos factores incluyen la presencia de diabetes o niveles elevados de glucosa plasmática en ayunas, la presencia de obesidad abdominal, la hipertensión, bajos niveles de colesterol HDL y altos niveles de triglicéridos.^{22,25,26}

Los factores de riesgo metabólicos se definieron mediante los siguientes criterios: hipertensión (presión arterial de al menos 130/85 mm Hg o el uso de medicación antihipertensiva, considerando beta-bloqueantes e IECAS o bloqueadores de los receptores de angiotensina como terapia antihipertensiva solo si se diagnosticaba hipertensión); hipertrigliceridemia (niveles de triglicéridos ≥ 150 mg/dL); niveles bajos de colesterol HDL (< 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres); disglucemia (concentración de glucosa plasmática en ayunas ≥ 100 mg/dL o uso de medicamentos para reducir la glucosa); y obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²).²²

Durante el estudio ODYSSEY se comparó el efecto de alirocumab en subgrupos según el número de factores de riesgo metabólico, así como entre aquellos con al menos tres y menos de tres factores de riesgo metabólico (ver figura 9). De un total de 18 924 pacientes, 3 882 (41%) de 9 462 en el grupo de alirocumab y 3 859 (41%) de 9 462 en el grupo de placebo presentaban tres o más factores de riesgo. En términos generales, 17 311 (92%) de los pacientes presentaban al menos un factor de riesgo metabólico, mientras que 13 014 (69%) presentaban dos o más factores de riesgo metabólico.²²

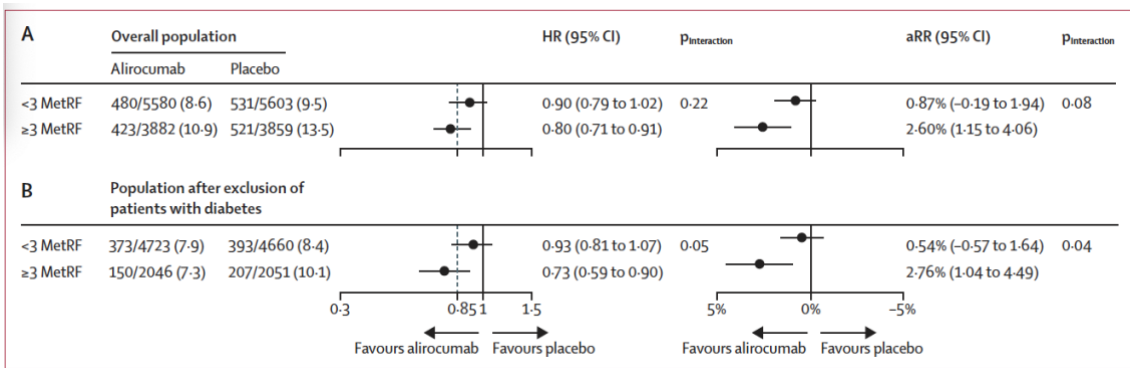


Figura 9: Efecto de alirocumab sobre MACE en subgrupos por subgrupos (A) la población general del estudio y (B) después de la exclusión de pacientes con diabetes. ²²

Los factores de riesgo fueron comparables en ambos grupos. Al inicio del estudio, se observó la presencia de los siguientes factores de riesgo metabólicos: disglucemia en 10 512 (56%) de los pacientes, hipertrigliceridemia en 7 085 (37%), hipertensión en 9.408 (50%), colesterol HDL bajo en 8 997 (48%), y un índice de masa corporal (IMC) de al menos 30 kg/m² en 6 262 (33%) pacientes. De los participantes, la mayoría, un 59% tenían menos de tres factores de riesgo, mientras que el 41% presentaban al menos tres factores. ²²

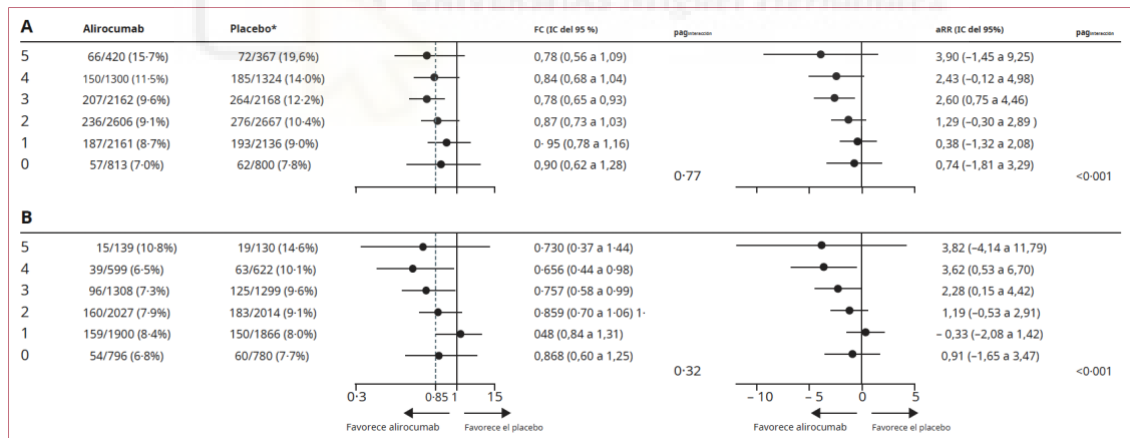


Figura 10: Efecto de alirocumab sobre MACE en subgrupos por número de factores de riesgo metabólico en (A) la población general del estudio y (B) después de la exclusión de pacientes con diabetes. ²²

Además, en este estudio se llegó a determinar que los pacientes con al menos tres factores de riesgo metabólico tenían más probabilidades de ser mujeres, norteamericanas o de la Europa del Este y tener antecedentes médicos de cardiopatía isquémica o revascularización coronaria. Durante el estudio, la gran mayoría de los participantes utilizaron estatinas en ambos grupos de riesgo

metabólico, aunque en aquellos con al menos tres factores de riesgo utilizaron algunos fueron tratados con betabloqueantes e IECAS.²²

Las concentraciones plasmáticas de LDL fueron similares en pacientes con tres o más factores de riesgo frente aquellos con menos de tres. Los pacientes con tres o más factores de riesgo presentaron concentraciones más elevadas de triglicéridos, HDL, colesterol no HDL y apolipoproteína B. Ambos grupos de factores de riesgo obtuvieron similares efectos reductores sobre las concentraciones de colesterol total, LDL, triglicéridos, no HDL y apolipoproteína B, y, además, un aumento de HDL tras iniciar tratamiento con alirocumab.²²

En el grupo de placebo, la incidencia de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) aumentó de manera continua con cada factor de riesgo metabólico, desde un 7,8% (sin factores de riesgo) hasta un 19,6% (cinco factores de riesgo). La disglucemia mostró la asociación más fuerte con el riesgo de MACE (HR 1,43), seguida de la hipertensión (HR 1,31). En el grupo de placebo, los pacientes con al menos tres factores de riesgo metabólico (correspondientes a la presencia de síndrome metabólico) tuvieron un riesgo más alto de MACE que aquellos con menos de tres factores 15% vs 21%.²²

Alirocumab redujo consistentemente el riesgo relativo de MACE en todas las categorías definidas por el número de factores de riesgo metabólico la reducción (aRR) aumentó por factor de riesgo metabólico incremental del 0,74 % con 0 factores de riesgo al 3,90 % con cinco factores de riesgo.

Las reducciones relativas en el riesgo de sufrir efectos cardiovasculares por alirocumab fueron mejores en pacientes con al menos tres que en los de menos de tres factores de riesgo metabólico (HR 0,80, 0,71-0,91 vs HR 0,90, 0,79-1,02). Sin embargo, la reducción del riesgo absoluto (aRR) con alirocumab fue mayor en pacientes con al menos tres factores metabólicos que en aquellos con menos de tres factores (aRR 2,60%, 1,15-4,06 vs aRR 0,87%, -0,19 a 1,94).²²

La incidencia de eventos cardiovasculares adversos mayores en los grupos de placebo aumentó del 7,7% (sin factores de riesgo metabólicos) al 14,6% (cinco factores) como se puede observar en la figura 10. Alirocumab redujo este riesgo los subgrupos definidos por el número ordinal de factores de riesgo metabólico (p-interacción=0,32). Sin embargo, el riesgo relativo aumentó con el número de factores de riesgo metabólico de ninguno a cinco (aRR 0,91). El beneficio clínico de alirocumab fue más pronunciado en pacientes con al menos tres factores de riesgo metabólico (HR 0,73) que en aquellos con menos de tres factores (HR 0,93). Por otro lado, la reducción del riesgo relativo también fue mayor en pacientes con al menos tres factores de riesgo metabólico que en aquellos con menos de tres factores aRR 2,76% vs aRR 0,54%. Teniendo en cuenta todo lo anterior, podemos ver que el fármaco da mejores resultados cuanto mayor sea el número de factores metabólicos que padece el sujeto.²²

Los eventos adversos emergentes fueron más comunes en el grupo con al menos tres factores de riesgo metabólico en comparación con aquellos con menos de tres factores de riesgo metabólico.

5. DISCUSIÓN

La cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte en países desarrollados siendo responsable esta patología de 1 de cada 3 muertes en mayores de 35 años.³ Por ello, es importante la valoración de nuevas terapias para su prevención dada su alta incidencia en nuestro país.

Los resultados confirman que tanto arilocumab como evolocumab presentan evidencia en la disminución de las concentraciones plasmáticas de colesterol LDLc. Esta valoración de su eficacia se evaluó mediante la evaluación de los criterios primarios y secundarios, y además también se tuvieron en cuenta criterios de laboratorio. Alirocumab consiguió la reducción del 50% del nivel basal de LDL o lo que es equivalente una reducción del riesgo de sufrir cardiopatía isquémica del 15%. La incidencia acumulada de eventos cardiovasculares mayores fue menor en aquellos pacientes que recibieron alirocumab frente a los

que recibieron placebo, lo que es un indicador de la eficacia de este fármaco. Tras el inicio del tratamiento con evolocumab aquellos que presentaron mejores resultados, menores resultados de LDLc, fueron hombres con antecedentes de cardiopatía isquémica, diabetes y/o fumadores. A medida que se reducen los niveles de LDLc también se reduce la tasa de incidencia de eventos coronarios.^{19,22,23,27}

La evaluación de la seguridad no fue uno de los objetivos principales en el diseño del estudio ODYSSEY ya que el objetivo de este era evitar niveles muy bajos y sostenidos de LDL, pero dado que esta situación se dio durante el estudio se aprovechó para la evaluación de la seguridad en ese caso. La seguridad se midió mediante las pruebas de laboratorio y la notificación de efectos adversos, que se limitaron a reacción en el lugar de inyección y eventos alérgicos. Por esto, podemos confirmar que el uso de estos fármacos es seguro.^{19,23}

La adherencia se evaluó mediante las dosis que habían sido administradas a los pacientes, sin embargo, una limitación del estudio fue el control de la adherencia de aquellos pacientes que habían sido cambiados a placebo pues no se podía saber si seguían poniéndose la medicación que pudieran tener en casa y por tanto, que pudiese haber un enmascaramiento de los resultados.²³

Durante estos estudios se ha demostrado que el hecho de presentar factores de riesgo metabólico produce un incremento del riesgo de experimentar eventos cardiovasculares negativos. El 92% de los participantes en el estudio ODYSSEY presentaban al menos un factor de riesgo metabólico, mientras que el 69% presentaban dos o más factores. Además, se determinó que los pacientes con al menos tres factores tenían más probabilidades de ser mujeres con antecedentes de cardiopatía isquémica o revascularización coronaria y de origen norteamericano o de Europa del Este. Los resultados del efecto reductor de LDL no se vieron determinados por el número de factores de riesgo, ya que los resultados en ambos grupos fueron similares.²²

En el ensayo FOURIER se demostró un riesgo aproximadamente un 20% menor de eventos cardiovasculares por cada disminución de 1 mmol/L en el nivel de

LDLc alcanzado. En este estudio también se demostró el beneficio tras el inicio de tratamiento con evolocumab pues la incidencia de efectos cardiovasculares se ve disminuida después de su uso ²⁷.

En la actualidad la incidencia de personas que presentan factores de riesgo metabólicos que pueden desencadenar en cardiopatía isquémica es muy alta y aunque esto se ha mejorado con la mejora de los hábitos de vida, aún las probabilidades de sufrir un evento de este tipo y que sea mortal son muy altas. Durante en el estudio ODYSSEY se determinó que el 92% de la población presentaba al menos un factor de riesgo metabólico, mientras que el 41% presentaban al menos dos factores. En este mismo estudio, se estableció que los factores de riesgo metabólico más importantes son en primer lugar la diabetes y en segundo lugar la hipertensión. Por esta razón, y dado que datos que la población desconoce se les debería hacer partícipes para que contribuyan a la mejora de su salud ²².

Los beneficios terapéuticos no se ven incrementados en pacientes con niveles menores de LDLc ya que no se ha observado una mayor reducción del riesgo.

6. CONCLUSIONES

Para concluir podemos destacar diversas ideas en relación con los objetivos que se establecieron al inicio de este estudio. En primer lugar, confirmar que los inhibidores de PCSK9, alirocumab y evolocumab, han demostrado ser eficaces en la reducción de los niveles de LDLc en aquellos pacientes que no conseguían respuesta a un tratamiento hipolipemiante tradicional. Hay que destacar también la seguridad de ambos fármacos, pues no se notificaron efectos adversos graves durante el estudio, siendo los efectos adversos más comunes alergias o reacción en el lugar de inyección.

En segundo lugar, hay que destacar que el beneficio clínico de estas terapias es mayor cuantos más factores de riesgo padezca el paciente y cómo con el empleo de estos fármacos se reduce este riesgo. Asimismo, durante el estudio se ha

visto que un alto índice de la población padece dichos factores y esto es extrapolable a la vida real. Por tanto, hay que destacar el impacto positivo de estas terapias como prevención en aquellos pacientes que tenían fracaso terapéutico con otras terapias, pero también educar a la población para que conozcan los factores modificables de la enfermedad y trabajen en ellos para disminuir riesgos.

Para concluir tras la realización de este estudio se quiere fomentar la innovación terapéutica, pues como ha quedado aquí reflejado siempre se puede mejorar la salud de las personas, pero es necesario invertir en salud. También sería interesante el estudio directo del impacto socioeconómico de este tipo de terapias en España ya que hasta el momento no existen estudios. Asimismo, los datos del impacto económico de estas terapias a priori pueden parecer un gasto muy elevado al sistema, pero el costo de la prevención es mucho más barato y más aún si con ello se salvan vidas.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Flórez JMV, Rivas SG, Gómez JLZ. Cardiopatía isquémica: concepto, clasificación, epidemiología, medidas preventivas y tratamiento no farmacológico. *Medicine*. Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2021 Jun;13(37):2119–24.
2. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289–367.
3. Ferreira-González I. Epidemiología de la enfermedad coronaria. *Revista Española de Cardiología*. 2014;67(2):139–44.
4. Subdirección General de Información Sanitaria Indicadores clínicos en atención primaria 2016. BDCAP. [Publicación en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. 2019. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SIAP/BDCAP_Indic_clinic_Cardiovasc_2016.pdf

5. Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Revista Española de Cardiología*. 2013 Jun 1;66(6):472–81.
6. Ministerio de Sanidad. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2022 INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN 2023 [Internet]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2022/INFORME_ANUAL_2022.pdf
7. Olry de Labry Lima A, Gimeno Ballester V, Sierra Sánchez JF, Matas Hoces A, González-Outón J, Alegre del Rey EJ. Coste-efectividad e impacto presupuestario del tratamiento con evolocumab frente a estatinas y ezetimiba para la hipercolesterolemia en España. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71(12):1027–35.
8. Hlatky MA, Kazi DS. PCSK9 inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(21):2677–87. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29169476/>
9. Alcalá López JE, Maicas Bellido C, Hernández Simón P, Rodríguez Padial L. Cardiopatía isquémica: concepto, clasificación, epidemiología, factores de riesgo, pronóstico y prevención. *Medicine. Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2017;12(36):2145–52.
10. Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *J Cell Physiol*. 2019; 234(10): 16812-23.
11. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018; 71(19): e127-248.
12. Shah N, Kelly AM, Cox N, Wong C, Soon K. Myocardial Infarction in the "Young": Risk Factors, Presentation, Management and Prognosis. *Heart Lung Circ*. 2016; 25(10): 955-60.
13. Consejo General Colegio de Farmacéuticos. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA. Punto Farmacológico. Disponible en: <https://web.cofrm.com/wp-content/uploads/2020/09/Informe-Cardiopatia-Isquemica-PF145.pdf>

14. Lago Deibe F, Escribano Pardo D, Párraga Martínez I, Lago Deibe F, Escribano Pardo D, Párraga Martínez I. Actualidad de los Inhibidores de la PCSK9. *Revista Clínica de Medicina de Familia*. 2019;12(3):125–31.
15. Rosenson RS, Hegele RA, Fazio S, Cannon CP. The Evolving Future of PCSK9 Inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018 Jul;72(3):314–29.
16. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*.
17. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, Bhatt DL, Bittner V, Diaz R, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: Rationale and design of the ODYSSEY Outcomes trial. *American Heart Journal*. 2014 Nov;168(5):682-689.e1.
18. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, et al. Underestimated and underrecognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J* 2010;31(22):2755-64.
19. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986;256 (20):2823-8.
20. Do RQ, Vogel RA, Schwartz GG. PCSK9 inhibitors: potential in cardiovascular therapeutics. *Curr Cardiol Rep* 2013;15(3):345.
21. Roth EM, McKenney JM, Hanotin C, et al. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2012;367(20):1891-900.
22. Ostadal P, Steg PG, Poulouin Y, Bhatt DL, Bittner VA, Chua T, et al. Metabolic risk factors and effect of alirocumab on cardiovascular events after acute coronary syndrome: a post-hoc analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2022 May;10(5):330–40.
23. Schwartz GG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Bujas-Bobanovic M, Diaz R, et al. Transiently achieved very low LDL-cholesterol levels by statin and alirocumab after acute coronary syndrome are associated with cardiovascular

risk reduction: the ODYSSEY OUTCOMES trial. *European Heart Journal*. 2023;44(16):1408–17.

24. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1267–1278.

25. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonising the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640–45.

26. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005; 28: 1769–78.

27. Gaba P, O'Donoghue ML, Park JG, Wiviott SD, Atar D, Kuder JF, et al. Association Between Achieved Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Long-Term Cardiovascular and Safety Outcomes: An Analysis of FOURIER-OLE. *Circulation*. 2023.