



Universidad de Sevilla
Facultad de Farmacia



TRABAJO FIN DE GRADO

**EFICACIA Y SEGURIDAD EN VIDA
REAL DE FÁRMACOS BIOLÓGICOS
EN LA HIPERCOLESTEROLEMIA Y
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR
ATEROESCLERÓTICA**

M^a del Valle Rivero García

Sevilla, Julio 2022



Universidad de Sevilla
Facultad de Farmacia



Trabajo Fin de Grado

Grado en Farmacia

Eficacia y seguridad en vida real de fármacos biológicos en la hipercolesterolemia y enfermedad cardiovascular aterosclerótica

María del Valle Rivero García

Sevilla, Julio de 2022

Departamento de Farmacología y Farmacoterapia
Farmacia Hospitalaria del Hospital Universitario Virgen Macarena

Tutor: Santiago Sandoval Fernández del Castillo

Trabajo experimental

AGRADECIMIENTOS

Transmitir mi más sincero agradecimiento a todos aquellos que me han acompañado y ayudado hasta al final de esta larga etapa, así como a poner el broche final en este trabajo.

En primer lugar, a mi tutor, el Farmacéutico Especialista Santiago Sandoval Fernández del Castillo, por su ayuda y colaboración en este Trabajo de Fin de Grado.

Y, en segundo lugar, a mis padres y hermanos, que han estado apoyándome día tras día a lo largo de la carrera.

A todos ellos, mil gracias.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
CT	Colesterol Total
EAS	Sociedad Europea de Aterosclerosis (European Atherosclerosis Society)
ESC	Sociedad Europea de Cardiología (European Society of Cardiology)
ECV	Enfermedad Cardiovascular
FRCV	Factor de Riesgo Cardiovascular
GCPT	Grupo de Coordinación de Posicionamiento Terapéutico
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HF	Hipercolesterolemia Familiar
HFHe	Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica
HFHo	Hipercolesterolemia Familiar Homocigótica
iPCSK9	Inhibidores de la PCSK9
IPT	Informe de Posicionamiento Terapéutico
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
MAB	Anticuerpo Monoclonal
MACE	Eventos cardiovasculares adversos mayores
PCSK9	Proteína Convertasa Subtilisina/Kexina tipo 9
RCV	Riesgo Cardiovascular
RLDL	Receptores de LDL
SEA	Sociedad Española de Aterosclerosis
SEC	Sociedad Española de Cardiología
SEFH	Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

RESUMEN

Actualmente la hipercolesterolemia es uno de los factores de riesgo con más predisposición en la aparición de enfermedades cardiovasculares. No siempre pueden ser controlados con una buena dieta o ejercicio físico, sino que es necesario el uso de tratamientos hipolipemiantes tales como las estatinas y/o ezetimiba. A pesar de la buena respuesta hipolipemiente que presentan, a veces no son suficientes como para alcanzar los valores objetivos de c-LDL. Es por ello que surge el desarrollo de nuevos anticuerpos monoclonales denominados como inhibidores de la proteína PCSK9, alirocumab y evolocumab, que han demostrado ser un gran avance para estos pacientes.

Según las recomendaciones de la Guía ESC/EAS, los iPCSK9 están indicados en pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF) y/o prevención secundaria como consecuencia de un episodio cardiovascular previo; siempre y cuando presenten intolerancia o contraindicación a las estatinas, así como una [c-LDL] >100 mg/dl. Estos fármacos administrarse en monoterapia o junto a estatinas y/o ezetimiba.

El objetivo de este trabajo es ver el comportamiento en vida real de estos fármacos biológicos, llevando a cabo un análisis de las concentraciones alcanzadas del c-LDL tras el periodo de estudio, así como la proporción de sujetos que logran los valores objetivos.

Para ello, hemos tomado una muestra de 207 paciente del HUVM que estaban en tratamiento con estos fármacos de dónde hemos obtenido los datos necesarios para estudiar las características epidemiológicas y clínicas.

Con los resultados obtenidos se ha demostrado que tienen una gran eficacia clínica como reductores de los parámetros de c-LDL, lo que ha permitido que una considerable proporción de sujetos alcancen los objetivos propuestos por las guías de práctica clínica.

Asimismo, esta nueva terapia biológica ha demostrado ser segura dado a la excelente tolerabilidad y, por tanto, buena adherencia al tratamiento.

PALABRAS CLAVES

Hipercolesterolemia, iPCSK9, LDL, alirocumab, evolocumab.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	1
RESUMEN	2
PALABRAS CLAVES	2
1. INTRODUCCIÓN.....	5
1.1.Epidemiología	5
1.2. Guías para prevención cardiovascular y RCV	6
1.2.1. Objetivos de control c-LDL	8
1.3.Tratamientos hipolipemiantes y efectos secundarios.....	9
1.4. Incorporación de nuevos fármacos hipolipemiantes: iPCSK9.....	14
1.4.1. Mecanismo de acción	14
1.4.2. Indicación y posología de los Ipcsk9.....	16
2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	18
2.1. Objetivo principal	18
2.2. Objetivos secundarios.....	19
3. METODOLOGÍA	20
3.1. Diseño del estudio	20
3.2. Ámbito de estudio	20
3.3. Población del estudio	20
3.4. Fases del estudio	21
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	22
4.1. Análisis descriptivo de los pacientes.....	22
4.1.1. Clasificación general de los pacientes según sexo.....	22
4.1.2. Según motivo de prescripción	24
4.1.3. Según terapia de inicio con iPCSK9.....	24
4.1.4. Según indicación terapéutica	25

4.2. Análisis de la eficacia: impacto en los parámetros lipídicos	26
4.2.1. Análisis de la potencia reductora	27
4.3. Seguridad y reacciones adversas	34
5. CONCLUSIONES	34
6. BIBLIOGRAFÍA	36

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Epidemiología

La principal causa de mortalidad mundial son las enfermedades cardiovasculares (ECV), siendo uno de los principales problemas de salud sobre todo en países desarrollados, donde se registraron más de 2,7 millones de muertes en Europa (Vicente-Valor et al., 2021). Pero a pesar de ello, cada año sigue aumentando cada vez más la tendencia; esto hace imprescindible diseñar un buen plan de actuación para disminuir dicha predisposición (Urtaran et al., 2017).

Uno de los principales factores de riesgo cardiovascular (FRCV) es la hipercolesterolemia, siendo la prevalencia en España de un 50%, del cual solo aproximadamente un 23,7% estaría bajo tratamiento médico; dado que al tratarse de una enfermedad silente es decir, debido a la ausencia de síntomas, pasa desapercibida y sigilosamente en la sociedad (Urtaran et al., 2017).

La guía de práctica clínica elaborada por la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Atherosclerosis Society (EAS) propone que la intensidad de las medidas a aplicar para la prevención de ECV se hagan de forma individualizada dependiendo del RCV de cada uno de los pacientes. Por este motivo es por lo que debe llevarse a cabo una evaluación del riesgo particularmente a cada sujeto (Mach F et al., 2020).

En cuanto a los datos epidemiológicos, aproximadamente el 25 % de adultos que acuden a los servicios de atención primaria o especializada presentan algún tipo de dislipemia. De este porcentaje, aproximadamente un 70% presenta hipercolesterolemia y el resto dislipemia mixta. Por tal razón es de gran importancia llevar a cabo una detección temprana y como consecuencia de ello, una intervención precoz sobre este factor de riesgo (AEMPS, IPT alirocumab, 2020).

Entre los diferentes tipos de hipercolesterolemias existentes podemos destacar la hipercolesterolemia familiar (HF), la cuál es una enfermedad hereditaria debida a una mutación autosómica dominante en el gen del receptor de las lipoproteínas c-LDL. Esta mutación no solo se manifiesta con aumentos de esta lipoproteína de baja densidad, sino que también conlleva un aumento de los niveles de colesterol total (CT). En España la prevalencia es de unos 92.200 individuos (AEMPS, IPT, alirocumab, 2020).

Podemos distinguir entre Hipercolesterolemia Familiar Homocigótica (HFHo) y Heterocigótica (HFHe). La prevalencia de la HFHe es de 1 cada 500 personas (0,2%)

mientras que la forma de HFHo es de 1 cada 1.000.000 personas (0,0001%). No obstante, estos valores podrían estar algo infraestimados (AEMPS, IPT, alirocumab, 2020).

1.2. Guías para prevención cardiovascular y RCV

Desde diferentes sociedades científicas y ámbitos de la medicina, se ha manifestado un gran interés en la elaboración de guías de práctica clínica para la prevención de ECV poniendo el énfasis en la prevención de los factores de riesgo. El principal objetivo de estas guías es lograr llamar la atención de la población para así conseguir un gran impacto social sobre la importancia de la salud cardiovascular (V. Pallarés – Carratalá et al., 2015).

Atendiendo a los diferentes niveles de RCV establecidos por las sociedades de Cardiología (SEC) y Arterioesclerosis (SEA) clasificamos a la población en:

- A. Personas con riesgo muy alto. Presentan alguna de estas patologías:
- ECV, infarto agudo de miocardio (IAM), revascularización coronaria o arterial, accidentes isquémicos o enfermedad arterial periférica.
 - Enfermedad renal crónica (ERC) grave.
 - Diabetes mellitus tipo II y otro factor de RCV o diabetes mellitus tipo I y lesión en órganos diana.
 - Riesgo SCORE a 10 años mayor o igual a 10%.
- B. Personas con riesgo alto. Presentan alguna de estas patologías:
- FRCV (dislipidemia familiar e hipertensión arterial grave)
 - Diabetes mellitus tipo II sin otro factor de RCV.
 - Riesgo SCORE a 10 años mayor o igual al 5% y menor del 10%.
- C. Personas con riesgo moderado
- Riesgo SCORE es mayor o igual al 1% y menor del 5%.
- D. Personas con riesgo bajo
- Riesgo SCORE <1%.

■ Modelo SCORE

El modelo SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*) se basa en el cálculo de riesgo de muerte CV a 10 años según: edad, sexo, presión arterial, colesterol y tabaquismo. No obstante, este modelo no es llevado a cabo en todos los países europeos debido a la variabilidad geográfica del riesgo. Por ello se desarrollaron 2 modelos SCORE calibrados según el nivel de RCV del país. Lo más novedoso de este modelo es la estimación de riesgo mortal de todos los eventos aterotrombóticos cardiovasculares (ictus, insuficiencia cardíaca o arterial periférica) y no sólo la EC en comparación con otros modelos como el de Framingham. A continuación, se muestra en la figura 1 el modelo de riesgo de mortalidad CV en 10 años para España (Sans et al., 2007).

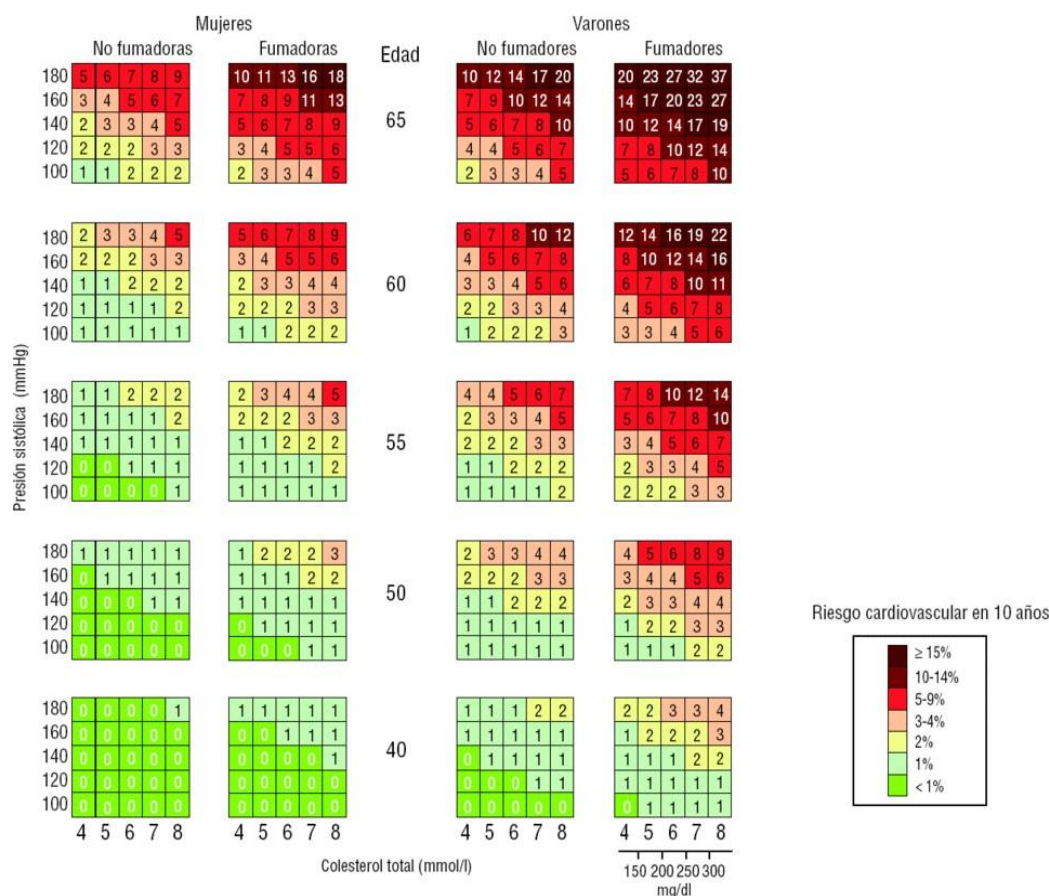


Figura. 1. Tabla SCORE calibrada para España del riesgo estimado de mortalidad cardiovascular aterosclerótica en 10 años, para valores específicos de presión arterial sistólica y colesterol total, según hábito tabáquico, sexo y edad la tabla de riesgo de mortalidad CV en 10 años (Sans et al., 2007).

1.2.1. Objetivos de control c-LDL

Según la Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipidemias, la SEC fija los siguientes objetivos lipídicos propuestos por European Society Cardiology para la prevención de ECV, siendo el end point primario las cifras de cLDL.

- En los pacientes con muy alto riesgo cardiovascular en prevención primaria o secundaria, el objetivo es alcanzar una [c-LDL] <55 mg/dl o, al menos debe alcanzarse una reducción igual o superior al 50% del valor basal.
- En los pacientes con alto riesgo cardiovascular, el objetivo debe ser alcanzar una [c-LDL]<70 mg/dl o, al menos alcanzar una reducción igual o superior a un 50%.
- En los pacientes de riesgo cardiovascular moderado debería alcanzarse una [c-LDL] <100 mg/dl.
- En los pacientes de riesgo cardiovascular bajo debería alcanzarse una [c-LDL] <166mg/dl.

Esta nueva guía ESC 2019 ha disminuido los niveles objetivos de [c-LDL] en comparación con la guía de 2016: en pacientes con muy alto RCV se ha pasado de un nivel objetivo de c-LDL <70 mg/dl, según lo recomendado en 2016, a un nivel objetivo de c-LDL< 55 mg/dl. Asimismo, en el caso de los pacientes con alto RCV, en las guías previas el objetivo a alcanzar era de [c-LDL] < 100 mg/dl mientras que actualmente para estos pacientes es de [c-LDL] < 70 mg/dl (AEMPS, IPT, alirocumab, 2020).

A pesar de la existencia de esta última actualización, muchos estudios de meta-análisis toman como referencia las directrices descritas según las Guías ESC/EAS 2016 (AEMPS, IPT, alirocumab, 2020).

El término c-LDL basal hace referencia a la concentración inicial de una persona en caso de tomar una medicación. En cuanto al resto de parámetros, no se plantean objetivos terapéuticos para c-HDL, TGC o CT.

Lógicamente la primera medida a adoptar es seguir una buena dieta y una modificación del estilo de vida seguido de fármacos hipolipemiantes. En el caso de los pacientes con riesgo alto o muy alto es de especial interés alcanzar los objetivos terapéuticos, los cuales se logran gracias a los fármacos hipolipemiantes (Rodríguez, 2016).

En los escalones terapéuticos publicados por la SEC, se establece que las estatinas son la base esencial del tratamiento hipolipemiante. En el caso de que exista intolerancia a las estatinas, debería considerarse la utilización de ezetimiba o secuestradores de los ácidos biliares, o la combinación de ambos. Si no se alcanzan los objetivos con las estatinas y no existe intolerancia a éstas, debería considerarse su asociación con ezetimiba, aunque también se contempla su asociación con un secuestrador de ácidos biliares. En los casos de muy alto riesgo en los que no se alcance el objetivo con ninguna de estas estrategias descritas anteriormente, se planteará el uso de un inhibidor de los PCSK9 (Rodríguez, 2016).

Por otro lado, como hemos comentado anteriormente, no existen valores objetivos de triglicéridos, pero debería considerarse el tratamiento con fármacos como los fibratos u omega 3 cuando los pacientes presenten concentración de TGC >200 mg/dl (Rodríguez, 2016).

1.3. Tratamientos hipolipemiantes y sus efectos secundarios

El arsenal terapéutico hipolipemiante general que se encuentra a disposición de la población para el control, prevención y tratamiento de las ECV es el siguiente:

- Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: Estatinas
- Bloqueadores de la absorción de colesterol: Ezetimiba
- Derivados del ácido fíbrico o fibratos
- Otros: resinas y ácido nicotínico

“Estos fármacos actúan en las diferentes fases del metabolismo de los lípidos (metabolismo endógeno, metabolismo exógeno, circulación entero-hepática y transporte inverso del colesterol); a continuación se hará énfasis en cada clase de fármaco”. (Vindas, 2013). A continuación, veremos con detalle cada fármaco.

A. Inhibidores de HMG-CoA reductasa: Estatinas

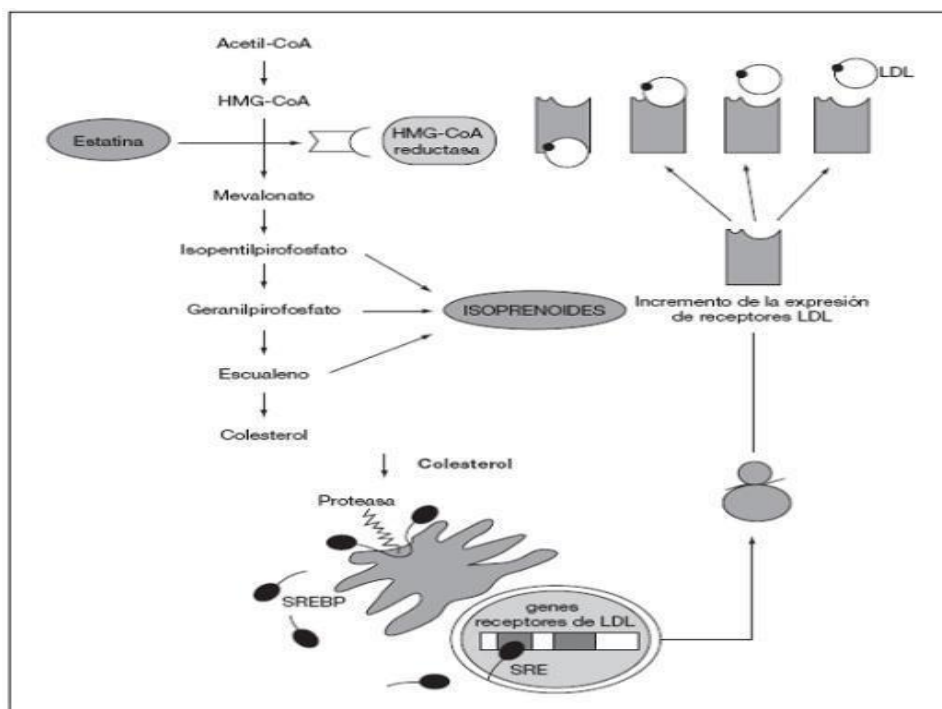
▪ Mecanismo de acción

Las estatinas son los fármacos hipolipemiantes por excelencia, ya que tienen un potente efecto hipocolesterolemia. Disminuyen la síntesis endógena de colesterol dado que inhiben de forma competitiva la enzima limitante de este proceso de síntesis denominada HMG-CoA reductasa. Este efecto inhibitorio se produce por la unión al receptor,

impidiendo el acoplamiento del sustrato al receptor y por tanto su actividad enzimática, disminuyendo finalmente la síntesis de colesterol. (González y Álvarez, 2010).

La disminución de colesterol activa una proteasa, la cual escinde proteínas de unión al elemento regulador de esteroides (SREBP) desde el retículo plasmático al núcleo, aumentando así la expresión de genes de receptores de LDL, lo que origina un aumento de endocitosis mediada por receptor LDL, que conlleva una disminución de la concentración de LDL (Figura 2). La principal indicación es en la prevención primaria y secundaria de ECV (González y Álvarez, 2010).

Figura 2. Mecanismo de acción de las estatinas HMG-CoA: hidroximetilglutaril-coenzima A (González y Álvarez, 2010).



A pesar del éxito de estas, existe un importante número de pacientes que, a pesar del tratamiento, continúan con niveles muy altos de c-LDL, por lo tanto, no alcanzan los valores objetivos y les resulta ineficaz dicho tratamiento (Urtaran et al., 2017).

■ Clasificación de las estatinas según la intensidad de reducción de c-LDL:

En la siguiente tabla se presenta los diferentes tipos de estatinas y dosis de estas según la capacidad de reducción de las concentraciones de c-LDL plasmático (Tabla 1):

Tabla 1. Clasificación de las estatinas según su intensidad (Stone NJ et al., 2014).

Baja intensidad (LDL<30%)	Moderada intensidad (LDL <30-49%)	Alta intensidad (LDL <50- 60%)
Simvastatina 10 mg Pravastatina 10-20 mg Lovastatina 20 mg Pitavastatina 1 mg	Atorvastatina 10-20 mg Rosuvastatina 5-10 mg Simvastatina 20-40 mg Pravastatina 40-80 mg Lovastatina 40 mg Fluvastatina XL 80 mg Pitavastatina 2-4 mg	Atorvastatina 40-80 mg Rosuvastatina 20-40 mg

- Efectos secundarios de estatinas

Como ya hemos mencionado han demostrado ser muy útiles para la prevención de la enfermedad cardiovascular, infarto de miocardio e ictus, entre las patologías más importantes. Por el contrario, tienen algunos efectos secundarios tales como hepatotoxicidad y miotoxicidad; que se reflejan en el aumento de las transaminasas y en la aparición de dolores musculares (Carretero,2008):

- Hepatotoxicidad

La lesión hepática es un efecto adverso de numerosos medicamentos de uso cotidiano. En el caso de las estatinas no es el efecto más importante pero sí hay descritos casos en la bibliografía. La que con mayor frecuencia lo presenta es la atorvastatina (Perdices et al., 2014). Es por ello por lo que los pacientes con patologías hepáticas deben estar bajo control de forma periódica, ya que puede darse un aumento fuerte y persistente de transaminasas (Carretero, 2008).

- Miotoxicidad

A diferencia de la hepatotoxicidad, la miotoxicidad es el efecto adverso más limitante de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa es la afectación a nivel muscular, desde

mialgias sin alteración de los niveles de creatina fosfocinasas (CPK) hasta complicaciones como la rabdomiólisis, en las que sí hay un aumento de los niveles de CPK (Alarcón et al., 2021).

- Otras

Entre otras reacciones adversas podemos encontrar: dolor abdominal, estreñimiento, flatulencia, erupción cutánea, dolor de cabeza, mareos, astenia y artralgias, entre otros (Carretero, 2008).

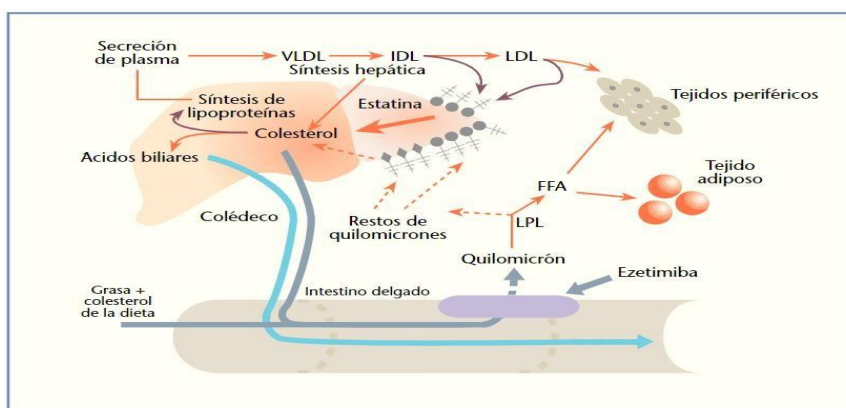
B. Bloqueadores de la absorción de colesterol: Ezetimiba

▪ Mecanismo de acción

La ezetimiba es un fármaco selectivo y potente que impide tanto la absorción del colesterol biliar como el de la dieta. Su mecanismo de acción consiste en inhibir el transporte del colesterol a través de la pared intestinal. A consecuencia de ello se reduce la cantidad de colesterol que llega al hígado ya que los quilomicrones llegan con menos cantidad de colesterol. De forma paralela, el hígado responde aumentando la producción de receptores de c-LDL e incrementando la eliminación de LDL por lo que disminuyen los niveles (Carretero, 2005).

Como se observa en la figura 3, los mecanismos de acción de estatinas y ezetimiba están compensados, ya que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa inhiben el aumento compensador de la biosíntesis hepática de colesterol y por tanto se reduce aún más la producción de este y aumenta su eliminación, ya que se incrementa la expresión de los receptores de c-LDL. Como consecuencia de estas acciones complementarias, se produce un gran descenso de los niveles de las lipoproteínas de baja densidad (Carretero, 2005).

Figura 3. Acciones complementarias de las estatinas y de la ezetimiba. (Carretero, 2005).



- Efectos secundarios de la ezetimiba

Este fármaco no se encuentra asociado a ningún acontecimiento de toxicidad muscular ni de rhabdomiólisis. Entre las reacciones adversas que pueden aparecer están: fatiga, cefalea, dolor abdominal, estreñimiento y diarrea entre otros. Tampoco se observa la aparición de efectos adversos a largo plazo (Carretero, 2005).

C. Derivados del ácido fibríco o fibratos

- Mecanismo de acción

Los fibratos son fármacos que actúan como ligando regulador de la transcripción nuclear del receptor alfa activado por proliferada de peroxisoma (α -PPAR); lo que provoca un aumento de producción de lipoprotein-lipasa (LPL). Esta enzima interviene en el catabolismo de los quilomicrones y VLDL, compuestos ambas principalmente por triglicéridos. Este catabolismo conlleva un descenso de la concentración de TGC, llegando a reducir entre un 30-40%. Además, aumentan la concentración de HDL pero en menor cantidad. (Vindas, 2013)

Principalmente se ha demostrado utilidad clínica para el tratamiento de la hipertrigliceridemia. Sin embargo, no han demostrado grandes beneficios en la prevención de eventos cardiovasculares. (Vindas, 2013)

- Efectos secundarios

Al igual que las estatinas, el principal efecto adverso del ácido fibríco es la toxicidad muscular. Por ello es importante tenerlo en cuenta cuando se prescriben tratamientos combinados de estatinas y fibratos. Entre otros efectos adversos descritos podemos encontrar también hepatotoxicidad, litiasis vesicular, rash y síntomas gastrointestinales, entre otros (Vindas, 2013).

D. Ácido Nicotínico o Niacina

El ácido nicotínico o niacina es un fármaco que actúa inhibiendo la producción hepática de VLDL y por lo tanto de LDL, llegando a producir un descenso del 15%. Además de disminuir la concentración de lipoproteínas de baja densidad, pueden llegar a su vez a incrementar hasta un 30-35% de la concentración de HDL (Vindas, 2013).

- Efectos secundarios

A pesar de la eficacia como hipolipemiante presenta muy mala tolerabilidad siendo esta solo del 40%, por lo que su uso es muy limitado. Entre los efectos adversos que ocasionan encontramos: enrojecimiento súbito de cara y cuello, prurito, elevación de transaminasas y parestesias, entre otros. Además, hay que tener especial cuidado en pacientes con problemas metabólicos como la diabetes mellitus y la artritis, ya que pueden ocasionar hiperglucemia e hiperuricemia (Vindas Morera, 2013).

1.4. Incorporación de nuevos fármacos hipolipemiantes

En determinados pacientes, estos fármacos descritos no son lo suficientemente eficaces como para alcanzar el objetivo terapéutico o bien, los pacientes presentan cierta intolerancia o contraindicación a alguno de ellos. Así surgen nuevas opciones terapéuticas como son los anticuerpos monoclonales (MAB) contra la proteína PCSK9 (iPCSK9), que han demostrado una buena eficacia en diferentes ensayos clínicos (Urtaran et al., 2017).

“Los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (iPCSK9), representan un nuevo grupo de fármacos hipolipemiantes, que han generado un cambio sustancial en el manejo clínico de los lípidos, debido a su alta eficacia hipolipemiante y, en consecuencia, al beneficio cardiovascular demostrado” (Masson y Giorgi, 2020).

Estos inhibidores surgen del descubrimiento de una mutación en la función de un gen, cuya pérdida de función se relacionó con una disminución de los valores de c-LDL. El producto resultante de dicho gen es la proteína diana de estos fármacos hipolipemiantes (Masson y Giorgi, 2020).

1.4.1. Mecanismo de acción de la PCSK9.

Las lipoproteínas de baja densidad c-LDL presentan un importante efector aterogénico. Nuestro organismo es capaz de destruirlas en los hepatocitos del hígado. En el núcleo de

las células hepáticas se producen los receptores específicos de lipoproteínas de baja densidad (RLDL) que pasan a la superficie del hepatocito (López-Sendón et al., 2017).

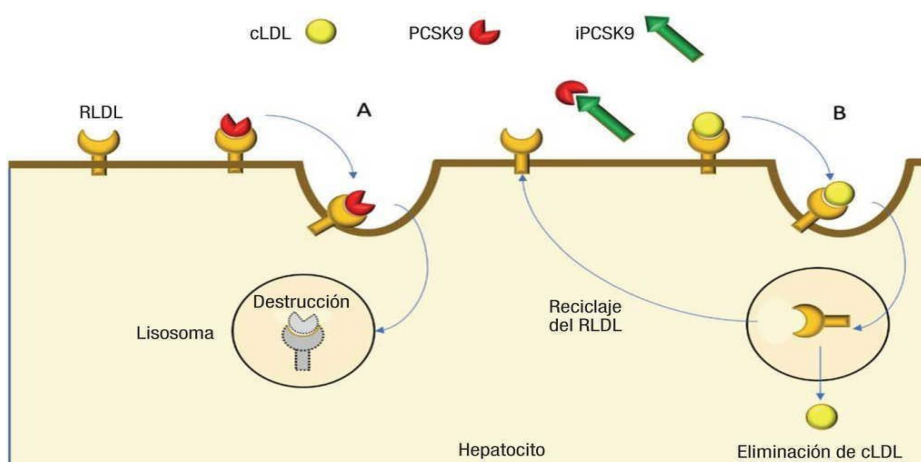
Como se observa en la figura 4, estos RLDL superficiales captan las moléculas de c-LDL e internalizan las moléculas al interior del hepatocito por endocitosis, estableciéndose un complejo LDL-RLDL. Este c-LDL se destruye gracias a los lisosomas mientras que los receptores se reciclan pasando a la superficie celular para que vuelvan a captar nuevas moléculas de c-LDL (López-Sendón et al., 2017).

Al mismo tiempo, en el núcleo del hepatocito se produce una proteína, la PCSK9 (Proteína Convertasa Subtilisina/Kexina tipo 9) la cuál es excretada al exterior celular y de nuevo captada por los receptores de LDL formándose un complejo PCSK9-RLDL. No obstante, a diferencia de las del proceso de endocitosis anterior, este complejo sufre un proceso de destrucción total donde esta vez no se recicla el receptor (RLDL). Así pues, la proteína PCSK9 actúa como mediadora de la degradación de los receptores y por tanto de las concentraciones de c-LDL (López-Sendón et al., 2017).

Por tanto, podemos concluir que la ausencia de la proteína PCSK9 (Figura 4) hace que estos receptores c-LDL vuelvan de nuevo a la superficie del hepatocito para seguir captando c-LDL y destruirlo (Masson y Giorgi, 2020).

“Estas observaciones convierten la proteína PCSK9 en un objetivo clave en el tratamiento de las dislipemias con aumento de cLDL y en la prevención de la aterosclerosis y sus consecuencias clínicas.” (López-Sandón et al., 2017).

Figura 4. Mecanismo de acción de los iPCSK9 (Masson y Giorgi, 2020).



RLDL: receptor c-LDL; c-LDL: lipoproteína de baja densidad; iPCSK9: inhibidor de la PCSK9.

La mayor o menor cantidad de proteína PCSK9 está determinada principalmente por factores genéticos, concretamente mutaciones. Es por ello que una de las principales indicaciones es la hipercolesterolemia familiar (HF), de componente genético, donde la producción de la proproteína y por tanto la concentración de c-LDL, están aumentadas al estar disminuida el número de receptores LDL (López- Sendón et al., 2017).

En el caso contrario, en las personas cuya expresión genética se encuentra disminuida, los RLDL no se destruyen, sino que se regeneran después del transporte de las moléculas de LDL y por tanto se disminuye la concentración plasmática de las lipoproteínas de baja densidad en sangre (López- Sendón et al., 2017).

Así surgen estas opciones terapéuticas de los MAB contra la proteína PCSK9, los iPCSK9, que han demostrado notablemente una buena eficacia en diferentes ensayos clínicos (Urtaran et al., 2017).

En este grupo de inhibidores, encontramos dos fármacos: alirocumab (IgG1) y evolocumab (IgG2), comercializados como Praulent[®] y Repatha[®], respectivamente.

1.4.2. Indicación y posología

- Indicación

Estos exitosos medicamentos se han posicionado como un novedoso escalón terapéutico frente a las dislipidemias e hipercolesterolemias (Coronel et al., 2017). Sin embargo, a pesar de los criterios de indicación descritos tanto en la Sociedad Española de Arterioesclerosis (SEA) como en la Sociedad Española de Cardiología (SEC), existen diferencias en cuanto a la prescripción entre los especialistas (Guijarro et al., 2021).

Debemos distinguir según si se trata de indicaciones aprobadas o financiadas. Atendiendo a las indicaciones aprobadas por el Ministerio, la AEMPS expone las siguientes:

1. Hipercolesterolemia primaria y dislipemia mixta

Adultos con hipercolesterolemia primaria, (familiar no heterocigótica y no familiar) o dislipidemia mixta.

2. Enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida

Adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida con el fin de reducir el RCV. cardiovascular, disminuyendo los niveles de C-LDL, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo.

Estas dos últimas se encuentran recogidas tanto para alirocumab como evolocumab.

3. Hipercolesterolemia Familiar Homocigótica (HFHo)

Niños \geq 12 años y adultos con hipercolesterolemia familiar homocigótica. Sólo para evolocumab.

En todos los casos se pueden administrar:

- En combinación con una estatina (a dosis máxima tolerada) o una estatina con acompañada de otros tratamientos hipolipemiantes para pacientes que no presentan intolerancia a las mismas.
- En monoterapia o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes con intolerancia o contraindicación a las estatinas.

El Grupo de Coordinación de Posicionamiento Terapéutico (GCPT) tiene como objetivo coordinar la realización del Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) para aquellos nuevos medicamentos, así como la ampliación de las indicaciones de los fármacos ya comercializados. Según las Consideraciones Finales del GCPT, alirocumab y evolocumab han sido financiado en pacientes que cumplan los siguientes criterios:

- a) Pacientes HFHe (evolocumab también en HFHo) no controlados con dosis máximas de estatinas toleradas cuya [c-LDL]<100 mg/dl.
- b) Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o prevención secundaria no controlados con dosis máxima de estatinas tolerada cuya [c-LDL] >100 mg/dl.
- c) Pacientes con las indicaciones anteriores que sean intolerantes o presenten contraindicación a las estatinas cuya [c-LDL] >100 mg/dl.

- Presentación y posología

Los inhibidores de la proteína PCSK9 son dispensados a través del servicio de farmacia hospitalaria al tratarse de medicamentos de uso hospitalario. Estos se encuentran en forma de plumas precargadas para una administración por vía subcutánea (SC) por parte del paciente (Coronel et al., 2017).

- Alirocumab (Praluent[®]): según el porcentaje de reducción LDL que se quiera obtener, encontramos dosis de 75mg o 150mg cada 2 semanas.
- Evolocumab (Repatha[®]): la dosis única es de 140mg /2 semanas.

En ambos casos, se deberá realizar evaluación de los niveles lipídicos principalmente de LDL seguido de otros parámetros secundarios (HDL, TGC y CT) justo al inicio del tratamiento y al cabo del tiempo para saber si los pacientes cumplen con los requisitos de prescripción y si es así, de se alcanzan los valores objetivos con dicho tratamiento. La reducción de estos valores lipídicos comienza a verse a los 15 días y esta es máxima tras 4 semanas con el tratamiento (AEMPS, IPT alirocumab y evolocumab, 2020).

II. OBJETIVOS

2.1. Objetivo principal

El objetivo principal de este estudio consiste en evaluar la eficacia y seguridad de los inhibidores de la proteína PCSK9 en vida real en un hospital terciario, Hospital Universitario Virgen Macarena (HUVVM). Para ello se tendrá en cuenta los valores de c-LDL, para así poder observar a corto plazo si logran un descenso de este parámetro, así como el alcance del objetivo terapéutico recomendado por las Guías ESC/EAS.

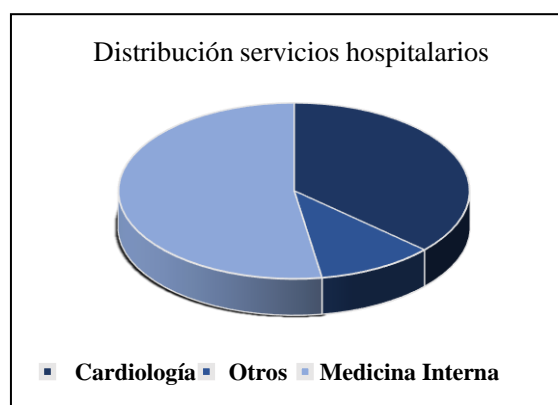
Al tratarse de un estudio a corto plazo en un rango de 7-14 meses desde el inicio del tratamiento, no hemos entrado a evaluar la prevalencia de algún evento coronario ya que no iba a tener significancia estadística. El estudio de la reducción de los acontecimientos cardiovasculares mayores [MACEs: muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus] sería la variable más idónea para poder evaluar la eficacia de dicho tratamiento (AEMPS, IPT, evolocumab).

- Distribución servicios hospitalarios

Dado que la prescripción de estos fármacos no es llevada por una única especialidad médica, no existe una coordinación temporal en las revisiones mensuales de los mismos pacientes y, por tanto, debemos establecer este rango de meses. En la prescripción de dichos fármacos, intervienen las siguientes especialidades (Figura 5):

- Cardiología (36,7 %)
- Medicina Interna (52,5%)
- Otros (10,8%): nefrología, neurología y endocrinología y nutrición

Figura 5. Distribución servicios hospitalarios según prescripción de los iPCSK9.



La especialidad que más interviene en la prescripción y seguimiento de estos tratamientos es Medicina Interna con un 52,5%; seguido de Cardiología con un 36,7%. Estos datos coinciden con los publicados por la SEA donde también el servicio que presenta un mayor porcentaje en nuestro estudio es Medicina Interna (Guijarro et al., 2021).

2.2. Objetivos secundarios

- Estudio de la seguridad del medicamento en estudio (reacciones adversas)
- Estudio de otros parámetros clínicos: CT, HDL y TGC

III. METODOLOGÍA

3.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional retrospectivo, no aleatorizado y descriptivo de la eficacia de los iPCSK9 y su seguridad en pacientes con HF (HFHe o HFHo) y/o enfermedad cardiovascular.

3.2. Ámbito de estudio

El presente estudio ha sido llevado a cabo en el Hospital Universitario Virgen Macarena (HUVVM) siendo este un centro de tercer nivel. Corresponde a la zona norte de Sevilla, cubriendo todo el Distrito Norte y algunos centros de Salud del Distrito de Sevilla.

3.3. Población de estudio

Para ello se creó una lista de un total de 207 pacientes en tratamiento con los iPCSK9 con ayuda del programa de Dominion y de Athos. Hay que aclarar que dentro del período de estudio hubo un cambio de proveedor para las aplicaciones correspondiente a Farmacia, Hospitalaria del HUVVM; por ello hemos tenido que trabajar con dos programas distintos. Esta lista abarca pacientes que iniciaron el tratamiento entre Julio de 2016 y junio de 2021. Este listado se exportó a Excel, donde se ordenaron y se descartaron aquellos que no se encontraban entre los criterios de inclusión.

Resultó que de los 210 pacientes estaban en tratamiento con alguno de estos inhibidores en el período de estudio, se descartaron 3 por los siguientes motivos de exclusión:

- Dos de ellos no disponían de ningún tipo de analítica de laboratorio en la que se midan los parámetros en estudio.
- Uno de ellos abandonó el tratamiento por intolerancia y efectos secundarios.

No obstante, este último paciente sólo se ha descartado para el análisis de eficacia, pero lo hemos tenido en cuenta para poder evaluar la seguridad del tratamiento siendo en ese caso una muestra de n=208 pacientes. En cambio, la muestra para el estudio de la eficacia es de 207 pacientes.

3.4. Fases del estudio

Esta investigación se compone de tres fases: revisión bibliográfica de la patología y tratamiento, elaboración de una base de datos y análisis de éstos.

- Primera fase: revisión bibliográfica de la patología y tratamiento.
 - Revisión bibliográfica sobre la enfermedad y su tratamiento convencional. Para ello se ha consultado en las revistas electrónicas encontradas en la base de datos ScienceDirect. Así como en las guías de práctica clínica de ESC y SEC.
 - Revisión bibliográfica del tratamiento alternativo que se lleva a cabo en dicho estudio: inhibidores de la proteína PCSK9 (iPCSK9).
- Segunda fase: elaboración de una base de datos de corte transversal a partir de los datos recolectados de los programas de prescripción del HUVM.
 - Selección a través del programa de dispensación de Pacientes Externos según los criterios anteriormente descritos. De estos pacientes obtuvimos el número de Historia Clínica (NHC) o el NUHSA.
 - Revisión del historial clínico de cada uno de los pacientes seleccionados en el estudio a partir de la estación clínica en el programa Diraya (sistema de información asistencial del SAS). Para ello, accedimos con el NHC o NUHSA de los pacientes.
- Datos recogidos:
 - Datos demográficos: edad y sexo
 - Datos clínicos:
 - Fecha de inicio de prescripción.
 - Indicación: prevención secundaria y/o HF (HFHE o HFHo), acompañada o no de dislipidemia mixta.
 - Motivo de prescripción: ineficacia o intolerancia a estatinas.
 - Recogida de parámetros de laboratorio a través de Atom: LDL, HDL, CT y TGC. En primer lugar, se han recopilado al inicio del tratamiento y después tras un período de 7-14 meses.

- Tratamiento y posología: alirocumab (75 o 150 mg) o evolocumab.
- Tratamientos concomitantes al inicio del iPCSK9.
- Otros: Especialidad médica encargada de la prescripción.

Además de los programas citados anteriormente, hemos recurrido en ocasiones a los programas de unidosis Dominion (hasta diciembre de 2018) y Athos para saber la posología del paciente ya que el hospital cambió de programa en periodo en estudio.

- Tercera fase: Análisis de datos

Se realizó un análisis descriptivo de los datos recogidos en el Excel. Para ello se calcularon los porcentajes y los promedios de variables cuali y cuantitativas de nuestro estudio con el fin de obtener resultados suficientes para evaluar la eficacia del tratamiento.

IV. RESULTADOS

4.1. Análisis descriptivo de los pacientes

4.1.1. Clasificación general de los pacientes según sexo

Una muestra de 207 pacientes compuesta tanto por hombres (52,17%) como mujeres (47,83%) de diferentes edades. En el caso de las mujeres comprende desde los 44 a 84 años mientras que en el caso de los hombres desde los 37 a 85 años (tabla 3). Se observa el predominio del sexo masculino frente al femenino; es por ello por lo que se puede decir que los varones presentan un mayor riesgo cardiovascular (RCV) que las mujeres y además presentan ECV de formas más temprana (Torrades y Pérez-Sust., 2006).

Un 58,17% está en tratamiento con alirocumab y un 41,55% con evolocumab. En relación con el estudio de Vicente-Valor et al., la proporción de pacientes con evolocumab era mayor que con alirocumab. (Vicente-Valor et al., 2021). Igualmente, en cuanto a la distribución según el sexo, en el caso de los hombres un 28,02% está junto con alirocumab y 30,43% con evolocumab mientras las mujeres, un 24,25% y 17,39% está con alirocumab y evolocumab, respectivamente (Tabla 3).

Tabla 3. Características generales según sexo.

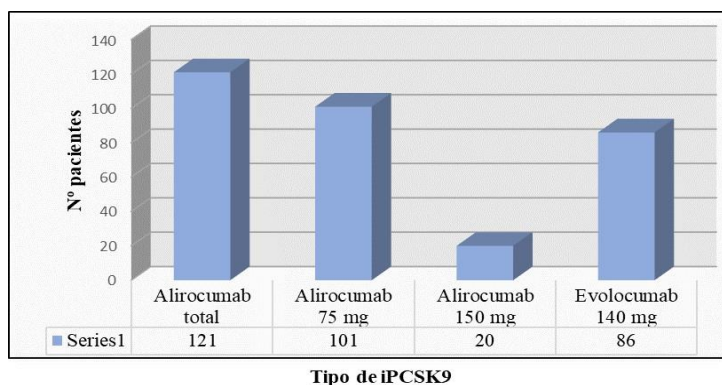
	N (n=207)	Hombre (n=108)	Mujer (n=99)
Nº de pacientes	207	108 (52,17%)	99 (47,83%)
Alirocumab	121 (58,17%)	58 (28,02%)	63 (30,43%)
Evolocumab	86 (41,55%)	50 (24,15%)	36 (17,39%)
Indicación			
- HFHe	60 (28,99%)	23 (21,30%)	37 (37,37%)
- HFHo	1 (0,48%)	1 (0,92%)	0 (0%)
- Prevención secundaria	99 (47,83%)	56 (51,38%)	43 (43,43%)
- HFHe y Prevención secundaria	47 (22,71%)	28 (25,69%)	19 (19,19%)
Edad Media	62-63 años	61 años	65 años
- 35-54	43 (20,77%)	28 (25,93%)	15 (15,15%)
- 55-75	136 (65,38%)	71 (65,74%)	66 (66,67%)
- >75	28 (13,46%)	9 (8,33%)	18 (18,18%)

Sin distinción de sexo, una gran proporción (47,83%) presenta como indicación la prevención secundaria siendo esta de prevalencia mayor en hombres (51,38%) que en mujeres (43,43%). Asimismo, la edad media de los pacientes es de 62-63 años, ya que la mayoría de ellos (65,38%) se encuentran en un intervalo de 55 a 75 años (Tabla 3).

- Clasificación general de los pacientes según la dosis del fármaco

Teniendo en cuenta la dosificación de los fármacos, en el gráfico 1, se muestra la proporción de la población en función de los diferentes tipos de inhibidor de la PCSK9. Se puede observar que la proporción de pacientes cuya prescripción es alirocumab es mayor respecto a la de evolocumab, con un porcentaje de 58,45% y 41,55% respectivamente. La dosis prescrita por excelencia es de 75 mg.

- *Gráfico 1. Número de pacientes según el tratamiento/posología.*



4.1.2. Según motivo de prescripción

En cuanto a los motivos de prescripción de los inhibidores de la PCSK9, como hemos visto, pueden ser dos: intolerancia a estatinas o bien por falta de respuesta adecuada después de haber probado al menos dos estatinas diferentes, una de ellas a dosis máxima. A continuación, observamos la distribución de los pacientes según el motivo de prescripción respecto a la respuesta a las estatinas (Tabla 4).

Tabla 4. Motivo de prescripción de y tipo de iPCSK9

Motivo de prescripción	Total (n=207)	Alirocumab (n=121)	Evolocumab (n=86)
Intolerancia a estatinas ^a	108 (52,17%)	66 (54,54%)	42 (48,84%)
Ineficacia a estatinas	99 (47,83%)	55 (45,45%)	44 (51,63%)

^a La intolerancia a estatinas implica la imposibilidad de tolerar al menos dos estatinas diferentes, generalmente debido a síntomas musculares que desaparecen tras la retirada.

En relación con los pacientes que iniciaron tratamiento con los iPCSK9, un 52,17% fue por intolerancia o contraindicación a las estatinas; todos declararon que habían presentado síntomas musculares (principalmente mialgias) antes del inicio con los iPCSK9. Mientras que el resto (47,83%) es por causa de ineficacia a las estatinas para poder obtener una reducción considerable y objetiva de c-LDL. La proporción de ambos inhibidores según el motivo de prescripción fue equitativa sin apenas discrepancias (Tabla 4).

En contraste con el estudio de Vicent-Valor et al., (2021) muestra un porcentaje del 41,7% de pacientes con intolerancia fuerte a estatinas a diferencia del nuestro (52,17%). No hemos evaluado el tipo de intolerancia a las estatinas (parcial o fuerte) a diferencia del anterior estudio.

4.1.3. Según terapia de inicio con iPCSK9

Por otra parte, los pacientes que iniciaron tratamiento con estos fármacos lo hicieron con distintos regímenes: acompañado de estatinas (12,56%), ezetimiba (20,77%), estatinas y ezetimiba (35,27%) o en monoterapia (31,40%) (Tabla 5). En comparación con otros estudios realizados, el porcentaje de pacientes que tenían prescritos iPCSK9 junto con estatinas y ezetimiba es mayor en comparación con el resto de los tratamientos de inicio (Vicente- Valor et al., 2021).

Tabla 5. Terapia hipolipemiante de inicio con iPCSK9 según el tipo de inhibidor.

Terapia de inicio	Total (n=207)	Alirocumab (n=121)	Evolocumab (n=86)
Estatinas	26 (12,56%)	10 (8,26%)	16 (18,60%)
Ezetimiba	43 (20,77%)	33 (27,27%)	10 (11,63%)
Estatinas y ezetimiba	73(35,27%)	43 (35,54%)	30 (34,88%)
Sólo iPCSK9	65(31,40%)	35 (28,93%)	30 (34,88%)

No obstante, existen diferencias entre nuestros pacientes en tratamiento con alirocumab y estatinas (8,26%) en comparación con el estudio de Vicent-Valor et al., dónde el porcentaje es del 18,4%.

4.1.4. Según indicación terapéutica

Como podemos observar en la tabla 6, el grupo que aporta más casos son aquellos cuya prescripción viene dada para prevención secundaria con un 47,8%; seguido de hipercolesterolemia familiar (principalmente HFHe) con un 29,5%; y, por último, un 22,7% de los pacientes en estudio donde concurren ambas indicaciones, tanto HF como prevención secundaria.

Tabla 6. Indicación terapéutica según inhibidor.

	Total (n=207)	Alirocumab (n=121; 58,45%)	Evolocumab (n=86; 41,55%)
HF	61 (29,5%)	39 (32,2%)	22 (25,6%)
PS	99 (47,8%)	51(42,2%)	48 (55,8%)
Hf + PS	47 (22,7%)	31 (25,6%)	16 (18,6%)

Tanto para alirocumab (42,15%) como evolocumab (55,81%) el mayor porcentaje de indicación es prevención secundaria. Hay que tener en cuenta que los 22 pacientes con evolocumab para HF, 1 paciente (4,55%) presenta HFHo mientras que el resto (95,45%) HFHe (Tabla 6). Estas poblaciones que recibieron ambos medicamentos fueron esencialmente comparables.

■ Dislipidemia mixta

De forma general se ha tenido en cuenta si estos pacientes presentan a su vez dislipidemia mixta, dado que esta patología se encontraba entre las indicaciones recomendadas por la AEMPS. De los 207 pacientes estudiados, 128 pacientes no presentan dislipidemia mixta mientras que el resto sí (38,16%).

4.2. Análisis de eficacia: impacto de los parámetros lipídicos

Recientes estudios muestran que la potencia hipolipemiente de estos fármacos se considera muy relevante, llegando a obtener reducciones en torno al 50% de c-LDL basal (Zamora et al., 2017).

Por otro lado, la ESC propone diferentes estrategias de intervención según el RCV y las concentraciones basales de c-LDL del paciente. Esta estrategia comprende tanto objetivos higiénico-dietéticos (dieta, actividad física, hábito tabáquico...) como lipídicos. Haciendo referencia a estos últimos, los objetivos de c-LDL se plantean según el RCV como vimos anteriormente. El criterio de valoración de eficacia llevado a cabo en el presente estudio será el porcentaje de pacientes que lograron los objetivos terapéuticos. La gran mayoría de estudios, así como el IPT toman como referencia las directrices según la Guías ESC/EAS2016, que lo fijaron en obtener cifras por debajo de 70 mg/dl (AEMPS, IPT, alirocumab, 2020). Actualmente hay algunas guías de práctica clínica que ese límite lo fijan en de 55 mg/dl para c-LDL en pacientes de muy alto riesgo, pero no estaban vigentes cuando iniciaron la mayoría de nuestros pacientes ni son de los ensayos pivotaes de iPCSK9 del IPT,

Por ello por lo que se ha tomado como objetivo en nuestros pacientes que estén por debajo de 70 mg/dl. Además, dado que se trata de un estudio a corto plazo, sólo podemos valorar la eficacia de aquellos pacientes que han logrado el objetivo terapéutico en este periodo, por tanto, no sabremos si el resto lo alcanzan en los meses posteriores. Del mismo modo tampoco podremos evaluar la incidencia de MACEs.

En cuanto al resultado principal de nuestro, se observó una reducción media del 46,08 %. La media de c-LDL inicial y final, es de 159,60 y 86,06 mg/dl respectivamente. En comparación con otras investigaciones llevadas a cabo en otros hospitales españoles, nuestro porcentaje de reducción es inferior respecto al que se ha obtenido en otros siendo este del 59,9 % (Vicente- Valor et al., 2021).

4.2.1. Análisis de la potencia reductora

De los 207 pacientes, 96 sujetos (46,37%) alcanzaron parámetros inferiores a 70 mg/dl mientras que 119 (57,49%) alcanzaron una reducción del 50% de [c-LDL] basal. Estos resultados son prometedores, ya que en torno a la mitad de los pacientes alcanzan valores objetivos a corto plazo. La elevada eficacia demostrada por estos MAB en estudios anteriores también puede reflejarse en este estudio. Ahora lo veremos desglosado:

- A. Según iPCSK9
- B. Según motivo del cambio
- C. Según indicación

Y por último haremos un análisis más pormenorizado por indicación teniendo en cuenta los tratamientos concomitantes, aun a riesgo de que las muestras sean muy pequeñas en algunos casos.

A. Análisis de eficacia según el tipo de iPCSK9

■ Análisis de la potencia reductora

La [c-LDL] media inicial y final de alirocumab es de 160,23 y 88,55 mg/dl, respectivamente; mientras que en el caso de evolocumab es de 158,72 y 82,57 mg/dl. A pesar de que el número de pacientes con evolocumab es menor frente a aquellos tratados con alirocumab, la potencia reductora de c-LDL es del 47,98%, mayor que el que se logra con alirocumab (44,47%). No obstante, la diferencia entre ambos es pequeña (Tabla 7).

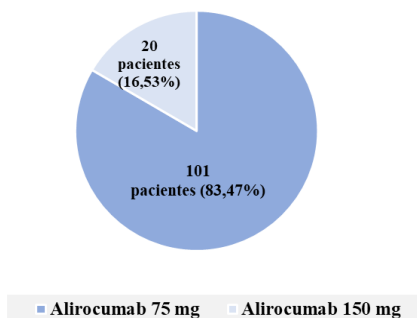
Tabla 7. Reducción de los valores c-LDL según iPCSK9

	Alirocumab (n=121)	Evolocumab (n=86)
[c-LDL]_i media (mg/dl)	160, 23	158,72
[c-LDL]_f media (mg/dl)	88,55	82,5
Potencia hipolipemiente (%)	44,74 %	47,98 %
% pacientes que obtuvieron descensos > 50%	67 (53.37%)	52 (60.47%)

Según ficha técnica, aquellos pacientes que requieran una reducción mayor de c-LDL se considerará una dosis inicial la de 150 mg. Por lo que se deduce que los pacientes con una concentración superior necesitan bajar de forma más drástica los niveles c-LDL y por lo tanto se requiere de una posología mayor. No obstante, siempre que se pueda se debe prescribir la mínima dosis para alcanzar los valores de c-LDL objetivos (Cuerda et al.,

2017). En cuanto a la dosis de nuestros pacientes con alirocumab, de los 121 pacientes que están en tratamiento, la mayoría, 101 (83,47%) recoge dosis de 75 mg (Figura 6).

Figura 6. Número de pacientes según la dosis de alirocumab



■ Análisis de la eficacia en lograr el objetivo terapéutico según el tipo de iPCSK9

Por otro lado, según el tipo de inhibidor PCSK9 (Tabla 8) observamos que los pacientes que alcanzan valores <70 mg/dl son los siguientes:

- 36 pacientes de los tratados con evolocumab, que supone un 41,86%.
- 61 pacientes de los tratados con alirocumab, que supone un 50,31%.

Los valores medios basales iniciales de estos pacientes son de 135,17 mg/dl, sin apenas presentar gran discrepancia entre un tratamiento y otro.

Tabla 8. Evaluación del alcance del objetivo según el tipo de iPCSK9.

	Total (n=207)	Evolocumab (n=86)	Alirocumab (n=121)
[c-LDL] < 70 mg/dl	97 (46,86%)	36 (41,86%)	61(50,41%)
- <u>Media de valores basales</u> <u>mg/dl</u>	135,17	131,83	137,13

B. Según motivo del cambio

- Intolerancia a estatinas

Como se muestra en la tabla 9, de los 108 pacientes que tenían como motivo de prescripción por intolerancia a estatinas, 40 de ellos (37,04%) alcanzaron una concentración de c-LDL <70 mg/dl. Sin embargo, no se muestran diferencias significativas entre ambos inhibidores.

Tabla 9. Evaluación de la eficacia en pacientes con intolerancia a estatinas

	Total (n= 108)	Alirocumab (n=66)	Evolocumab (n=42)
[c-LDL]i media (mg/dl)	170,52	167,18	173,90
[c-LDL]f media (mg/dl)	95,66	95,12	97,24
Potencia hipolipemiente (%)	43,90	43,10	44,09
% pacientes que lograron obj. [c-LDL]<70 mg/dl	40 (37,04%)	26 (39,39%)	14 (33,33%)

- Falta de eficacia deseada a estatinas

Por otro lado, de los 99 pacientes en tratamiento con los iPCSK9 por ineficacia a estatinas, el 57,58% alcanzaron los parámetros objetivos de c-LDL; a su vez, la potencia reductora media fue del 49,30%. Por lo contrario, en estos pacientes sí hay diferencias entre un inhibidor y otro: alirocumab demostró tener mejores resultados, dado que el 61,82% de los que estaban con alirocumab alcanzó el objetivo terapéutico (Tabla 10).

Tabla 10. Evaluación de la eficacia en pacientes con ineficacia a estatinas.

	Total (n= 99)	Alirocumab (n=55)	Evolocumab (n=44)
[c-LDL]i media (mg/dl)	148,48	151,89	144,23
[c-LDL]f media (mg/dl)	75,28	80,65	68,57
Potencia hipolipemiente (%)	49,30	46,90	52,46
% pacientes que lograron obj. [c-LDL]<70 mg/dl	57 (57,58%)	34 (61,82%)	23 (52,27%)

C. Según la indicación

En la tabla 10 se muestra la reducción de los valores de LDL según indicación, que resulta ser mayor en aquellos pacientes a los que se les prescribe para prevención secundaria (53,39%). Igualmente ocurrió en el estudio de Vicente-Valor et al., donde la intensidad reductora de c-LDL fue del 55,5%. Los pacientes con HF presentan una potencia reductora de un 31,86%. En contraste, el estudio de Vicente-Valor et al., estos pacientes presentaban una potencia reductora del 64,0%. (Vicente-Valor et al., 2021). Mientras que para aquellos que están indicados por ambas muestran una reducción del 44,36%.

También, en cuanto a pacientes que logran el objetivo terapéutico, aquellos cuya prescripción es por prevención secundaria (57,58%) es mayor frente a otras indicaciones. Vemos que en estos pacientes la potencia hipolipemiente es muy buena (53,39%).

Tabla 10. Reducción de los valores c-LDL dependiendo de la indicación

	Prevención 2^a (n=99)	(HF) (n=61)	Prevención 2^a+ HF (n=47)
[c-LDL]i media (mg/dl)	143,95	184,28	161,04
[c-LDL]f media (mg/dl)	67,10	114,52	89,60
Potencia hipolipemiente (%)	53,39 %	37,86%	44,36 %
% pacientes que lograron obj [c-LDL] < 70 mg/dl	57 (57,58%)	20 (32,79%)	20 (42,55%)

Y por último el análisis pormenorizado por indicación teniendo en cuenta los tratamientos concomitantes.

■ **Análisis detallado por indicación y tratamiento concomitante**

A. Prescripción por Hipercolesterolemia Familiar (HF) (Tabla 11)

El análisis de los pacientes en tratamiento por diagnóstico de HF (principalmente HFHe) demostró que, en este grupo, la potencia reductora fue más baja. Por debajo de la reflejada en la bibliografía de cerca del 60%) (Cases et al., 2017).

Igualmente, el porcentaje de pacientes que presentaron al final de nuestro análisis un c-LDL por debajo de <70mg/dl también fue bajo, del 34,43%. La excepción a eso serían los pacientes tratados con evolocumab en combinación, que sí alcanzaron cifras mayores (100% con estatina ,60% con estatina y ezetimiba y 50% con ezetimiba).

Tabla 11. Evaluación de la eficacia según tratamiento hipolipemiante para pacientes con Hipercolesterolemia Familiar.

	Número de pacientes	[c-LDL] _i (mg/dl)	[c-LDL] _f (mg/dl)	% pacientes alcanzan objetivo	Potencia hipolipemiante (%)
Alirocumab monoterapia	12	170,67	102,25	4 (33,33%)	40,09%
Alirocumab y estatina	1	104,0	88,0	0 (0%)	15,38%
Alirocumab y ezetimiba	9	187,67	125,44	2 (22,22%)	33,16%
Alirocumab + estatina y ezetimiba	16	198,63	136,25	6 (37,5%)	31,4%
Evolocumab monoterapia	10	197,4	120,7	1 (10%)	38,86%
Evolocumab y estatina	2	158,5	44,5	2 (100%)	71,92%
Evolocumab y ezetimiba	6	236,2	119,2	2 (50%)	49,53%
Evolocumab + estatina y ezetimiba	5	131,2	77,6	3 (60%)	40,85%
TOTAL	61	173,03	101,74	20 (32,79%)	40,15%

Como se comentó al principio, de todos los sujetos en estudio sólo uno de ellos presentaba HFHo. Este paciente, en tratamiento con evolocumab acompañado de ezetimiba, presentaba una $[c\text{-LDL}]_i = 180$ mg/dl y una $[c\text{-LDL}]_f = 77$ mg/dl. Aunque no llegó al objetivo de $<70\%$ sí mostró una excelente potencia hipolipemiante del 57,22%. En el estudio TAUSSIG del IPT de evolocumab lograron un cambio porcentual medio entre -21,4 y -24,8% (AEMPS, IPT, evolocumab 2020).

B. Prescripción por Prevención Secundaria (PS) (Tabla 12)

De forma general los pacientes cuya indicación es por ECV establecida obtienen una gran eficacia reductora con las diversas combinaciones de los inhibidores a excepción de la combinación evolocumab y ezetimiba la cual solo tiene un 14,68%. Alirocumab acompañado de estatinas presenta la más destacable potencia reductora (70,63%).

La proporción de pacientes que alcanzan los valores objetivos ($c\text{-LDL} < 70$ mg/dl) es del 100% en aquellos pacientes con alirocumab junto a estatinas; y por el contrario ningún paciente en tratamiento con evolocumab y estatina logra el objetivo.

En comparación con el estudio MONO recogido en el IPT, la potencia hipolipemiante en monoterapia con alirocumab (47,2%) es mayor a la de se alcanza en nuestro estudio (42,50%) pero sin discrepancia.

Tabla 12. Evaluación de la eficacia según tratamiento hipolipemiante para pacientes con Enfermedad Cardiovascular Establecida.

	Nº pacientes	[c-LDL]i media (mg/dl)	[c-LDL]f media (mg/dl)	% pacientes alcanzan objetivo	Potencia hipolipemiante (%)
Alirocumab monoterapia	16	158,69	91,25	8 (50,0%)	42,50 %
Alirocumab y estatina	7	109,43	32,14	7 (100%)	70,63%
Alirocumab y ezetimiba	13	155,92	72,85	8 (61,53%)	53,28%
Alirocumab + estatina y ezetimiba	15	142,67	64,20	10 (66,67%)	55,0%
Evolocumab monoterapia	18	162,61	72,94	9 (50,0%)	55,14%
Evolocumab y ezetimiba	11	113,70	50,80	7 (63,63%)	55,32%
Evolocumab y estatina	4	126,0	107,50	0 (0%)	14,68%
Evolocumab + estatina y ezetimiba	16	138,19	49,81	9 (56,25%)	63,95%
TOTAL	99	143,95	67,10	57 (57,58%)	53,39%

C. Prescripción por ambas: Hipercolesterolemia Familiar y Prevención secundaria
(Tabla 13)

Por último, los pacientes cuya prescripción es por ambas indicaciones presentan una potencia hipolipemiante intermedia. Destacamos el paciente en tratamiento con evolocumab junto a ezetimiba donde la [c-LDL] ha aumentado y por tanto esta terapia en él no es efectiva. Analizando la causa se debe a una adherencia menor del 70%, o sea no cumple con la pauta posológica indicada y por tanto no logra la reducción del c-LDL.

El 100% de los pacientes en tratamiento con alirocumab y estatinas alcanzan el objetivo terapéutico, logrando una reducción media de [c-LDL] de 41,50 mg/dl; al mismo tiempo consiguen una gran potencia hipolipemiante (66,40%).

En cuanto a la potencia hipolipemiante vemos como las asociaciones con otros fármacos presentan mayor potencia hipolipemiante que los iPCSK9 en monoterapia.

Tabla 13. Evaluación de la eficacia según tratamiento hipolipemiante para pacientes con Hipercolesterolemia Familiar y Enfermedad Cardiovascular Establecida.

	Nº pacientes	[c-LDL]i media (mg/dl)	[c-LDL]f media (mg/dl)	% pacientes alcanzan objetivo	Potencia hipolipemiante (%)
Alirocumab monoterapia	7	159,0	110,14	2 (28,57%)	30,73%
Alirocumab y estatina	2	123,5	41,50	2 (100%)	66,40%
Alirocumab y ezetimiba	11	172,0	76,91	5 (45,45%)	55,29%
Alirocumab + estatina y ezetimiba	11	141,36	68,27	7 (63,64%)	51,70%
Evolocumab monoterapia	2	180,0	103,50	1 (50,0%)	42,50%
Evolocumab y ezetimiba	3	157,5	84,25	1 (33,33%)	46,51%
Evolocumab y estatina	2	123,5	183	0 (0%)	- 48,17%
Evolocumab + estatina y ezetimiba	9	182,0	120,78	2 (22,22%)	33,64%
TOTAL	47	154,86	98,54	20 (42,55%)	34,82% (46,68%) ^a

^a Sin tener en cuenta el dato negativo

■ Impacto en otros parámetros lipídicos

Aunque no hay tanta evidencia demostrada de la reducción de otros parámetros, sí se ha observado cambios interesantes en el perfil lipídico de los pacientes. Es por ello que se tanto alirocumab como evolocumab, mejoran otros parámetros lipídicos además del c-LDL como es la reducción de niveles de TGC y CT en 23,25 y 30,32 %, respectivamente. Por otro lado, aumentan los niveles de HDL, aunque es despreciable (3,94%) (Tabla 12).

Tabla 12. Impacto hipolipemiante de otros parámetros

	HDL	TGC	CT
[Iniciales] mg/dl	50,00	225,60	240,67
[Finales] mg/dl	52,05	173,16	167,70
Potencia reductora (%)	3,94	23,25	30,32

4.3. Seguridad y reacciones adversas

Según la Revista Clínica de Medicina de Familia, recientes estudios no muestran efectos secundarios graves sino leves y transitorias como: catarros, y cuadros gripales, dolor de espalda, reacciones cutáneas o cefaleas entre otros (Fernando Lago et al., 2019). Así pues, es de gran dificultad llevar a cabo un seguimiento de esta sintomatología inespecífica.

No obstante, de todos los pacientes sólo 3 de ellos (1,45%) notificaron reacciones adversas de tipo cutáneo en el lugar de administración (dolor, picor e hinchazón). Es por ello se le cambió a otro iPCSK9: dos cambiaron alirocumab por evolocumab y uno de evolocumab a alirocumab.

No hay diferencias significativas de tolerabilidad de alirocumab (1,65%) y evolocumab (1,16%).

5. CONCLUSIONES

Lo primero que hay que señalar es que nuestro volumen de muestra de pacientes (n=207) es lo suficientemente grande para poder evaluar la eficacia como hipolipemiante de los iPCSK9; de tal manera las premisas de nuestro estudio se han cumplido. También es cierto que a medida que se van desagregando los resultados la “n” va bajando, pero las cifras globales nos dan una idea bastante exacta del comportamiento en vida real.

Según los resultados obtenidos concluimos que:

- Como en otros estudios hay una mayor proporción de hombres (52,17%) que de mujeres (47,83%)
- Una considerable proporción de pacientes (47,3%) está en tratamiento con los iPCSK9 (sobre todo evolocumab) para prevención secundaria por un evento cardiovascular previo.

- De forma general el 46,37% de los pacientes lograron un descenso de la [c-LDL] basal hasta <70 mg/dl; aquellos que estuvieron con alirocumab demostraron tener una mayor proporción frente a evolocumab en nuestra población.
- En cuanto a la potencia reductora media de los pacientes fue del 46,08%, por lo que demuestran tener una buena eficacia reductora en cuestión de meses. No obstante, resulta ser un poco menor en comparación con otros estudios. En este caso evolocumab obtuvo mejores resultados: 47.98% vs 44,74% alirocumab
- A la vista de los dos apartados anteriores no se puede concluir que ningún inhibidor tenga mejores resultados que otro en general.
- No obstante, si encontramos diferencias según el motivo de prescripción dado que los pacientes con ineficacia a estatinas demostraron tener mejor respuesta reductora de los valores c-LDL que aquellos que iniciaban por intolerancia a las mismas. Del mismo modo ocurre con el porcentaje que alcanzaron los valores objetivos.
- Viendo los datos publicados recientemente podemos concluir que nuestros resultados obtenidos son muy favorecedores, sobre todo en el caso de prevención secundaria y de causa mixta (acompañada por HF), ya que la reducción se sitúa en torno al 50% de descenso en las cifras de c-LDL. Un poco más discretos en el caso de HF sola.
- En un análisis más desagregado, aparte del paciente en el que subieron las cifras, se pueden ver algunos datos que pudieran resultar paradójicos, pero aquí el número de pacientes iba disminuyendo e iba perdiendo significancia estadística. No obstante, se podrían destacar algunos resultados como el 100 % de pacientes que alcanzaron objetivos en prevención secundaria tratados con alirocumab y estatinas o los pobres resultados de evolocumab combinado en lo de causa mixta.
- Para pacientes cuya indicación es por prevención secundaria demostraron tener una excelente eficacia destacando la combinación de alirocumab y estatina.
- Además de mejorar los parámetros c-LDL, también mejoran, aunque de forma más sutil, otros parámetros como el colesterol total.
- En cuanto a la seguridad, demostraron, confirmando datos previos, tener una buena tolerancia. Las tres notificaciones por reacciones adversas fueron de sintomatología inespecífica y se solventaron cambiando de inhibidor. Sólo un paciente de las 208 iniciales tuvo que abandonar el tratamiento por efectos secundarios.

5. BIBLIOGRAFÍA

AEMPS. FICHA TECNICA PRALUENT 150 MG SOLUCION INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA. AEMPS. 2020 [en línea]. [Consultado en junio de 2021]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151031008/FT_1151031008.html

AEMPS. FICHA TECNICA REPATHA 140 MG SOLUCION INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA. AEMPS. 2020 [en línea]. [Consultado en junio de 2021]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151016002/FT_1151016002.html

Achiong-Alemañy F, Achiong-Alemañy M, Achiong-Estupiñán F. Prevención de la cardiopatía isquémica, un desafío de la atención primaria de salud. *Revista Médica Electrónica* [Internet]. 2015; 37 (2):1-12.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Web]. Julio 2013. Propuesta de colaboración para la elaboración de los informes de posicionamiento terapéutico de los medicamentos. Disponible en:
<http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/propuestacolaboracion-informes-posicionamiento-terapeutico.pdf>

Alarcón Chulilla M, Avila Fuentes M, Casañ Fernández R, Muelas N, Real Collado JT. Immune-mediated necrotising inflammatory myopathy. A rare side effect of statins. *Endocrinol Diabetes y Nutr.* 2021; (1-2).

Carretero Colomer M. Ezetimiba: Inhibidor selectivo de la absorción del colesterol. *Actualidad científica Medicamentos de vanguardia.* 2005; 24(3): 106-108.

Cases A., Cofan F, Ortega E, Camafort M. ¿Son eficaces y seguros los inhibidores de PCSK9 en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardiovascular? *NefroPlus.* 2017;9 (2)36–40.

Castilla-Guerra L, Fernández-Moreno MC, Rico-Corral MA. Cholesterol and stroke: Roll of PCSK9 inhibitors. Vol. 34, *Neurología. Spanish Society of Neurology;* 2019; 34(3):198–203.

Coronel CS, Hernández HA, Juan-García Torres DP. Alirocumab y evolocumab. *Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla La Mancha.* 2017; 18 (6): 1-7.

González Jiménez E, Álvarez Ferre J. Estatinas: Características y Efectos sobre el Control Lipídico en el Niño y Adolescente Obeso. *Rev Clínica Med Fam.* 2011;4(1): 69-75.

Guijarro C, Civeira F, López-Miranda J, Masana L, Pedro-Botet J, Pintó X, et al. Situation in 2020 of the requirements for the use of PCSK9 inhibitors in Spain: Results of a national survey. *Clin e Investig en Arterioscler.* 2022;34(1):10–8.

Lago Deibe F, Escribano Pardo Ignacio Párraga Martínez D. Actualidad de los Inhibidores de la PCSK9. *Rev Clín Med Fam.* 2019; 12 (3): 125-13.

- López-Sendón J, Castro A, Dalmau R. A Brief History. PCSK9 Inhibition and Its Clinical Development. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2017;17:10–5.
- Mach F, Baigent C. Comments on the 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73(5):348–53.
- Martín Cabeza MM, Jorge Pérez P, García González MJ. In-hospital Mortality Due to Acute Myocardial Infarction in the Canary Islands. *Revista Espanola de Cardiologia.* 2019; 72:516–7.
- Masson W, Giorgi M. Eficacia, seguridad y aplicabilidad clínica de los inhibidores de la PCSK9 Efficacy, Safety and Clinical Applicability of PCSK9 Inhibitors. *Rev*
- Montoya JPB, Masa Marín L, Carmena Rodríguez R. Alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas. 2020; 15 (227) :1813-1837.
- Pallarés-Carratalá V, Pascual-Fuster V, Godoy-Rocafí D. Dislipidemia y riesgo vascular. Revisión basada en nuevas evidencias. *Semergen.* 2015;41(8):435–45.
- Perdices E V, Medina-Cáliz I, Hernando S, Ortega A, Martín-Ocaña F, Navarro JM, et al. Hepatotoxicidad asociada al consumo de estatinas: análisis de los casos incluidos en el Registro Español de Hepatotoxicidad. *Rev esp enfeRm dig.* 2014; 106 (4): 246-254.
- Pintó X, Sarasa I. New perspectives in the treatment of hypercholesterolaemia since the availability of PCSK9 inhibitors. *Hipertens Riesgo Vasc. Ediciones Doyma.* 2019;36 (4) 213–20.
- Quiroga B, Muñoz Ramos P, Álvarez Chiva V. Efectividad y seguridad del uso de inhibidores de PCSK9 en el tratamiento de la dislipidemia en el paciente con insuficiencia renal. *Sociedad Española de Nefrología.* 2020;40(5):499–505.
- Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(5):476–85.
- Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de Evolocumab. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2020;1–12.
- Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de Alirocumab. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2021; 1-12.
- Torrades S, Pérez-Sust P. Enfermedades cardiovasculares. Factores genéticos de riesgo. *OFFARM.* 2006; 25(2):93-95.

- Urtaran M, Nuño R. Hipercolesterolemia : Una llamada a la acción. *Deusto Bus Sch Heal.* 2017;1–60.
- Vicente-Valor J, García-González X, Ibáñez-García S, Durán-García ME, de Lorenzo-Pinto A, Rodríguez-González C, et al. PCSK9 inhibitors revisited: Effectiveness and safety of PCSK9 inhibitors in a real-life Spanish cohort. *Biomed Pharmacother.* 2022;146.
- Vindas Morera CA. Fármacos Hipolipemiantes. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica.* 2013; (607): 529-537.
- Zamora A, Masana L, Comas-Cufi M, Plana N, Vila A, Alves-Cabrato L 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):1010–1017.
- Zamora A, Masana L, Plana N, Comas-Cufi M, Gil M, Rodríguez-Borjabad C, et al. ¿Existen desigualdades de género en la hipercolesterolemia familiar? La visión desde el manejo masivo de datos. *Monografías 39. Perspectiva de género en medicina.* (4): 74-81.