

## PREGUNTA 68:

# ¿CUÁNDO ESTÁ INDICADO EL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA PROPROTEÍNA CONVERTASA SUBTILISINA KEXIN 9 (PCSK9) EN LAS PERSONAS CON DM2?

## AUTORES

- Carlos Hernández Teixidó *Centro de salud San Roque. Badajoz*

■ Marzo 2021 (Última revisión)

Los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina kexin 9 (PCSK9) son un grupo farmacológico reciente que actúan sobre los receptores de las lipoproteínas de baja densidad (LDLR). La PCSK9 es una proproteína encargada de la reducción de la expresión de los LDLR, favoreciendo de manera indirecta la concentración plasmática del colesterol LDL (LDLc). De esta forma, cuanto menor sea la expresión de PCSK9 circulante, mayor será la expresión de LDLR en la superficie celular y así, a su vez, se conseguirá una reducción de la concentración de LDLc circulante.<sup>1</sup>

A día de hoy existen dos inhibidores de la PCSK9 aprobados y comercializados para el tratamiento de la hipercolesterolemia, el alirocumab 75 mg y 150 mg y el evolocumab 140 mg, ambos en presentación inyectable. Se trata de dos anticuerpos monoclonales de origen humano. Tanto el alirocumab como evolocumab, combinados con estatinas, han demostrado reducir el LDLc en un 46-73 % respecto de placebo y un 30 % con respecto a ezetimiba.<sup>2-3</sup> Además, reducen la concentración de triglicéridos y aumentan el colesterol de alta densidad (HDLc) con eficacia variable y dosis-dependiente.<sup>4</sup>

## EFECTO EN LA MORTALIDAD CARDIOVASCULAR

El descenso de la concentración de LDLc está muy relacionado con la mejora de las tasas de mortalidad cardiovascular (MCV) y, en el caso de los inhibidores de la PCSK9, tanto evolocumab como alirocumab han demostrado reducir eficazmente la concentración de LDLc en pacientes con alto riesgo cardiovascular (RCV), incluidas las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).<sup>3</sup>

En el estudio FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk)<sup>5</sup> en el que participaron 27.564 pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) establecida y alguna característica adicional que les confería un mayor RCV (el 36,7 % eran personas con diabetes) el evolocumab añadido a estatinas redujo, frente a placebo, el riesgo relativo del criterio de valoración principal combinado de MCV, infarto de miocardio (IM), accidente cerebrovascular (ACV), hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria (OR: 0,85; IC del 95 %: 0,79-0,92) tras una mediana de seguimiento de 26 meses. En cuanto a las variables estudiadas individualmente, evolocumab no redujo ni el riesgo de MCV (HR: 1,05; IC del 95 %: 0,88-1,25) ni el de mortalidad por cualquier causa (MCC) (HR: 1,04; IC del 95 % 0,91-1,19).

En el estudio ODYSSEY (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab)<sup>6</sup>, realizado en 18.924 pacientes que habían presentado recientemente un síndrome coronario agudo (el 28,5 % tenía diabetes), se observó que tras 2,8 años de seguimiento, alirocumab añadido a estatinas redujo, frente a placebo, el riesgo de la variable combinada de muerte por enfermedad coronaria, IM no fatal, ACV isquémico fatal o no fatal u hospitalización por angina inestable

(HR: 0,85; IC del 95 %: 0,78-0,93). No tuvo ningún efecto en el riesgo de MCV y, aunque consiguió una reducción en la MCC, esta variable fue analizada como exploratoria.

## INDICACIÓN DE IPCSK9 EN PERSONAS CON DM2

Actualmente no existen evidencias claras para poder establecer una distinción entre los criterios en el uso de los inhibidores de la PCSK9 en personas con diabetes y sin diabetes. Su utilización se restringe a los pacientes con un muy alto RCV, debido a su precio y a la poca información que existe sobre su seguridad a largo plazo.<sup>2</sup>

Según la guía ESC/EAS de 2019, los pacientes con RCV muy alto son aquellos que presentan alguno de estos criterios<sup>2</sup>:

- Síndrome coronario agudo previo, angina estable, revascularización coronaria, ACV/AIT.
- ASCVD documentada por imagen (placa significativa en la angiografía coronaria o TAC (enfermedad coronaria multivaso de dos arterias epicárdicas mayores con estenosis > 50 %) o ecografía carotídea.
- DM con daño en órgano diana (definido como microalbuminuria, retinopatía o neuropatía) o al menos tres factores de riesgo mayores.
- DM1 de inicio precoz o de larga duración (> 20 años).
- Enfermedad renal crónica (ERC) grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Estimación de SCORE ? 10 %.
- Hipercolesterolemia familiar con ASCVD u otro factor de riesgo.

En personas con DM y riesgo muy alto, se recomienda una reducción ? 50 % del valor basal y un objetivo de LDLc < 55 mg/dl (1,4 nmol/l). En aquellos casos que no alcancen el objetivo propuesto mediante el uso de estatinas y ezetimibe, se podrán emplear inhibidores de PCSK9. Por el momento, se limitan al uso hospitalario y en especial a las Unidades de Lípidos.

Cabe destacar que la mayoría de guías sobre el manejo de las dislipemias tienen como base del cálculo de RCV las tablas de SCORE, sin embargo, estas tablas desestiman la diabetes como factor de riesgo. En nuestro medio sería considerable adoptar el empleo de tablas como REGICOR puesto que estiman la diabetes dentro de su cálculo y están adaptadas a la población mediterránea.

**Tabla 1:** Valor de LDL-c logrado tras la administración de un inhibidor de PCSK9 

Valor teórico medio que se alcanzaría al tratar con cualquiera de las tres opciones terapéuticas de los inhibidores de PCSK9 disponibles, teniendo en cuenta el valor de LDLc del paciente en el momento de la indicación, con terapia previa o sin previa terapia en el caso de pacientes intolerantes<sup>7</sup>

## NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

### Nivel de evidencia

1+

Tanto evolocumab como alirocumab han demostrado reducir eficazmente la concentración de LDLc en personas con DM2.

1+	Evolocumab no disminuye la MCV ni la MCC en personas con alto RCV o con DM2.
1+	Alirocumab no disminuye la MCV en personas con alto RCV o con DM2.
<b>Grado de recomendación</b>	
B	En personas con DM2 no se recomiendan los inhibidores de la PCSK9 en prevención primaria.
C	Se sugiere tratamiento con inhibidores de la PCSK9 en personas con DM2 y ECVA que no hayan conseguido reducir > 50 % el LDLc basal previamente con estatinas y/o ezetimiba.

## ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
PubMed	"diabetes mellitus"[MeSH] AND "proprotein convertasa 9"[MeSH]	Enero 2016-diciembre 2020
Embase	"Diabetes Mellitus" AND "PCSK9 inhibitor"	Enero 2016-diciembre 2020
Cochrane Library	"Diabetes Mellitus" AND "PCSK9 inhibitor"	Enero 2016-diciembre 2020

## BIBLIOGRAFÍA

- Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014;54:273-293.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41(1):111-188. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020;41(44):4255.
- Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:CD011748. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6478267/>
- Stein EA, Turner TA. Are the PCSK9 inhibitors the panacea of Atherosclerosis treatment? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2017; 15:491-494.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 376:1713-1722.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. ODYSSEY OUTC. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 379(22):2097-2107.
- Masana L, Plana N. Update of therapeutic planning tables oriented toward sobtaining therapeutic objectives. *Clínica e Investigación. Arteriosclerosis Vol 31, Issue 6, November-December 2019:271-277.*