



NOTA CLÍNICA

Accidente isquémico transitorio tras espaciar la dosis de aliocumab: ¿es recomendable reducir las dosis de iPCSK9 ante c-LDL muy bajos?



Sandra Piqueras Ruiz^{a,*}, Alejandro Parra Virto^a, Ana Torres do Rego^a,
Pablo Demelo Rodríguez^a y Luis Álvarez-Sala Walther^b

^a Departamento de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Unidad de Riesgo Cardiovascular y Lípidos, Departamento de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid, España

Recibido el 24 de diciembre de 2018; aceptado el 11 de abril de 2019

Disponible en Internet el 17 de junio de 2019

PALABRAS CLAVE

Aliocumab;
Inhibidores de PCSK9;
c-LDL;
Evento cardiovascular

KEYWORDS

Aliocumab;
iPCSK9 inhibitors;
c-LDL;
Cardiovascular events

Resumen Los inhibidores de la PCSK9, disponibles desde el año 2015, son capaces de reducir la concentración de colesterol transportado en las lipoproteínas de baja densidad entre un 40-70% y, por consiguiente, disminuir el riesgo cardiovascular. Presentamos un caso en el que un episodio cardiovascular grave apareció al espaciar la administración del tratamiento hipolipemiente; discutiremos la importancia de mantener una concentración baja de colesterol, para conseguir un mayor beneficio clínico según los últimos estudios publicados.

© 2019 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Transient ischaemic attack after spacing the dose of aliocumab: Is it advisable to reduce the doses of PCSK9 inhibitors with very low LDL-cholesterols?

Abstract Inhibitors of the protein PCSK9, available since 2015, are capable of reducing the concentration of low density lipoprotein cholesterol by 40 to 70%, thus reducing the cardiovascular risk. The present case reports an adverse cardiovascular event that appeared when spacing out the administration of lipid-lowering treatment. A discussion will be presented on the importance of maintaining low cholesterol levels in order to achieve a greater benefit, according to the latest published clinical studies.

© 2019 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sandrapqrz@gmail.com (S. Piqueras Ruiz).

Introducción

La hipercolesterolemia es uno de los factores de riesgo cardiovascular más frecuentes en nuestra población, sin embargo, no siempre es fácil de controlar. Hasta hace unos años, para su tratamiento, se disponía de estatinas a dosis variables, pudiéndose añadir ezetimiba en un segundo tiempo, pese a lo cual algunos pacientes no conseguían alcanzar los objetivos de control lipídico. Un nuevo grupo terapéutico, los inhibidores de PCSK9 (iPCSK9), han permitido reducir la concentración de colesterol transportado en las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) de forma muy importante (hasta un 40-70% sobre lo conseguido con estatinas y ezetimiba), permitiendo mantener unas concentraciones de c-LDL dentro de lo recomendado por las guías de práctica clínica.

Recientemente se ha generado cierta controversia respecto a la seguridad de la consecución de concentraciones tan bajas de c-LDL, principalmente a nivel cognitivo, si bien estas dudas se han disipado con los últimos trabajos publicados¹⁻⁴. A propósito de la presentación de este caso clínico se reafirmará la importancia de mantener un c-LDL en las concentraciones más bajas posibles.

Caso clínico

Se trata de un varón de 68 años, exfumador, con antecedente de hipertensión arterial, hipercolesterolemia familiar heterocigota en tratamiento con atorvastatina 80 mg y ezetimiba 10 mg, cardiopatía isquémica crónica desde 2007 con enfermedad de 3 vasos (precisando implante de hasta 4 stents) en tratamiento con clopidogrel 75 mg/día, aterosclerosis carotídea subclínica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica-asma, rinitis alérgica crónica e insuficiencia renal crónica estadio 2. Dado el elevado riesgo cardiovascular del paciente, y ante los antecedentes de hipercolesterolemia familiar heterocigota en prevención secundaria, con mal control pese a un tratamiento óptimo (c-LDL > 77 mg/dl), participó en un ensayo clínico de seguridad y eficacia de alirocumab en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, aleatorizado doble ciego controlado con placebo, siendo asignado a la rama de tratamiento con alirocumab 75 mg/2 semanas inyectado de forma subcutánea.

Durante el ensayo (fig. 1), el paciente presentó un buen control de las concentraciones de c-LDL, siendo < 20 mg/dl al finalizar el mismo. Posteriormente, comenzaron a elevarse las concentraciones, permaneciendo en torno a los 75-85 mg/dl, y dado que cumplía criterios para el inicio de este nuevo fármaco, se decidió iniciar alirocumab 75 mg/2 semanas tras ser aceptado en el protocolo de iPCSK9 de nuestro hospital, tras participar en un ensayo clínico. En los meses posteriores, las concentraciones de c-LDL disminuyeron hasta los 10 mg/dl, empeorando su clínica de rinitis alérgica (considerado como un posible efecto adverso de este medicamento), y ante el buen control, se decidió espaciar la pauta de 75 mg a una inyección cada 3 semanas.

Tras este ajuste, la concentración de c-LDL subió de nuevo hasta 63 mg/dl, presentando el paciente un accidente isquémico transitorio (AIT), que cursó como afasia motora. Ingresó en la Unidad de Ictus y se realizó un manejo conservador, resolviéndose la afasia a las 15 h del inicio del

cuadro, iniciándose otro tratamiento antiagregante (ácido acetilsalicílico 100 mg).

Ante este suceso se decidió incrementar de nuevo la dosis de alirocumab a 75 mg cada 2 semanas, encontrándose el paciente actualmente asintomático con concentraciones de c-LDL inferiores a 15 mg/dl; no ha vuelto a presentar más episodios cardiovasculares.

Discusión

Los nuevos hipolipemiantes conocidos como iPCSK9, entre los que se encuentra el alirocumab, están aprobados para el tratamiento de la hipercolesterolemia en pacientes con elevado riesgo cardiovascular que no alcanzan rango terapéutico⁵, siendo un claro ejemplo el paciente de nuestro caso. Se ha demostrado una clara relación entre las concentraciones de c-LDL y la aparición de enfermedades cardiovasculares (entre ellas, el ictus), de modo que mantener unas concentraciones bajas de c-LDL se asocia con un menor riesgo cardiovascular¹⁻⁴.

Dado el buen control del paciente con concentraciones de c-LDL < 15 mg/dl, y ante la presencia de rinitis como posible efecto secundario del fármaco, se decidió espaciar la dosis, en parte debido al desconocimiento de los posibles efectos que podrían ocasionar unas concentraciones tan bajas de colesterol (en ese momento no se disponía de los nuevos ensayos clínicos publicados). En consecuencia, aumentaron las concentraciones de c-LDL, y pese a encontrarse con concentraciones en rango terapéutico, el paciente experimentó un AIT.

En los últimos estudios publicados (FOURIER, SPIRE, ODYSSEY OUTCOMES), entre los que se incluyeron pacientes de similares características clínicas que nuestro caso, se observa que estos fármacos consiguen reducir la concentración de c-LDL hasta un 60%, de forma prolongada en el tiempo¹⁻⁴, a excepción de bococizumab, que al ser en parte murino, perdió su efectividad a largo plazo al generarse anticuerpos contra el mismo⁶.

Respecto a su eficacia clínica, se han diseñado estudios multicéntricos de morbimortalidad y seguridad a largo plazo. Tanto el estudio FOURIER, realizado con evolocumab^{1,2}, como el recientemente publicado estudio ODYSSEY OUTCOMES, realizado con alirocumab³, demostraron una reducción significativa en las enfermedades cardiovasculares, incluido el ictus isquémico, incluso entre los pacientes con c-LDL más bajos, siendo este beneficio mayor cuando se prolongaba el tratamiento, sin encontrar diferencias en la aparición de eventos adversos¹⁻³. En cuanto a la selección de los pacientes que más se benefician de aplicar estos tratamientos, se encuentran aquellos que en el momento de la inclusión presentan cifras de c-LDL > 100 mg/dl, presentando una reducción significativa del 24% en cuanto a enfermedades cardiovasculares, y del 29% para la mortalidad por cualquier causa³.

Se ha discutido en los últimos años acerca del posible aumento de efectos adversos a nivel neurocognitivo⁷, sin embargo, en el estudio EBBINGHAUS (subestudio de FOURIER) se ha analizado con más detalle este aspecto, excluyendo a los pacientes con alteraciones cognitivas previas con relevancia clínica; no se observaron

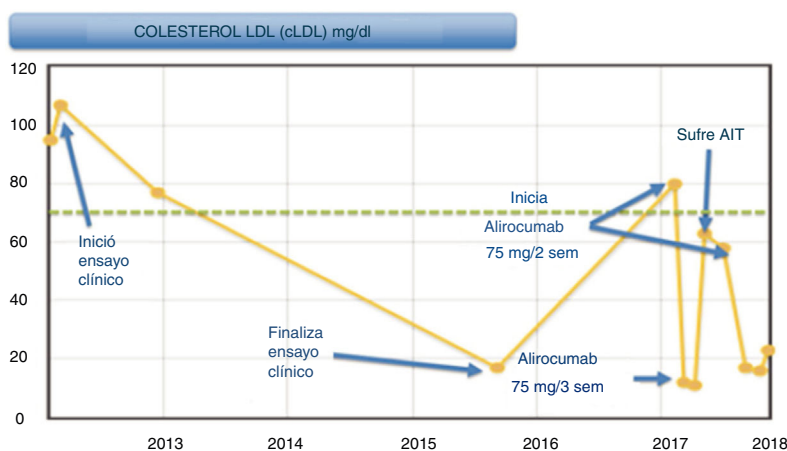


Figura 1 Evolución de las concentraciones de c-LDL durante el seguimiento del paciente.

diferencias cuando se compararon los pacientes, incluso con c-LDL < 25 mg/dl⁸.

En definitiva, se trata de un paciente con muy alto riesgo cardiovascular y antecedente de aterosclerosis carotídea subclínica, por lo que la aparición de un AIT no parece destacable. Sin embargo, llama la atención que el episodio se produjera cuando las concentraciones de c-LDL estaban cerca del límite terapéutico. Debemos considerar si esa elevación de c-LDL tuvo algún papel patogénico en el desarrollo del AIT, hecho que sí se ha demostrado al reducir la dosis de otros fármacos como las estatinas⁹. En el estudio JUPITER ya se observó que aquellos pacientes que alcanzaban niveles de colesterol por debajo de 50 mg/dl presentaban una reducción de los eventos cardiovasculares del 65%, frente al 44% de la reducción global¹⁰. Por otro lado, ante estas concentraciones de c-LDL que permiten alcanzar estos nuevos fármacos, debería plantearse si estaría indicado reducir las concentraciones de c-LDL en las guías de práctica clínica en estos pacientes con riesgo cardiovascular extremo, para, de este modo, reducir la incidencia de episodios cardiovasculares.

Conclusión

Los iPCSK9 ocasionan una mayor reducción de las concentraciones de c-LDL, asociando un menor riesgo cardiovascular, incluidos los ictus isquémicos. Sin embargo, los posibles efectos adversos que podrían ocasionar al mantener una concentración de c-LDL muy inferior han sido objeto de interés en los diferentes estudios realizados. La evidencia publicada hasta la fecha coincide en que cifras de c-LDL inferiores incluso a 25 mg/dl siguen presentando un beneficio clínico en la reducción del riesgo cardiovascular sin haberse notificado una mayor tasa de efectos adversos, por lo que parecen reafirmar una vez más la hipótesis de que «las concentraciones de c-LDL, cuanto más bajas, mejor».

Conflicto de intereses

Luis Álvarez-Sala Walther ha recibido honorarios por conferencias de Sanofi, Amgen, Pfizer y MSD. Pablo Demelo Rodríguez ha recibido honorarios por conferencias de Sanofi

y AstraZeneca. El resto de los autores declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, et al., FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations. *Lancet*. 2017;390:1962–71.
2. 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;376:1713–22.
3. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al., ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097–107.
4. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F, et al., SPIRE Cardiovascular Outcomes Investigators. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2017;376:1527–39.
5. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163:40–51.
6. Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P, Duggan W, Glynn RJ, Jukema JW, et al., SPIRE Investigators. Lipid-reduction variability and antidrug-antibody formation with bococizumab. *N Engl J Med*. 2017;376:1517–26.
7. Khan AR, Bavishi C, Riaz H, Farid T, Khan S, Atlas M, et al. Increased risk of adverse neurocognitive outcomes with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibitors. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003153>.
8. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, et al., EBBINGHAUS Investigators. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med*. 2017;377:633–43.
9. Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke. *Stroke*. 2007;38:2652–7.
10. Hsia J, MacFayden JG, Monyak J, Ridker PM. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol < 50 mg/dl with rosuvastatin. The JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1666–75.