

ArterioTrends



Accede al vídeo
ArterioTrends N.º 9

Coordinador
Dr. José María Mostaza Prieto



sea
Sociedad Española
de Arteriosclerosis



Alberto Alcocer 13, 1.º D
28036 Madrid

Tel.: 91 353 33 70 • Fax: 91 353 33 73
www.imc-sa.es • imc@imc-sa.es

ISBN: 978-84-19460-36-3

Ni el propietario del copyright ni el patrocinador pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses. Este material se ha realizado con el soporte no restringido de Ultragenyx.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

ArterioTrends

9

Coordinador

Dr. José María Mostaza Prieto

Jefe de Sección de Medicina Interna, Hospital La Paz-Carlos III.
Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Facultad de Medicina,
Universidad Autónoma de Madrid

ÍNDICE

PRESENTACIÓN. SUMARIO	4
ARTÍCULOS DE INTERÉS	6
• Colaboradores clínicos internacionales de hipercolesterolemia familiar homocigótica. Diferencias en el diagnóstico, tratamiento y resultados cardiovasculares en la hipercolesterolemia familiar homocigótica en función del sexo	6
• Tratamiento con evolocumab en pacientes pediátricos con hipercolesterolemia familiar homocigótica: datos agrupados de tres estudios abiertos	9
• Eficacia, seguridad y tolerabilidad de inclisiran en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica: resultados del ensayo clínico aleatorizado ORION-5	13
• Eficacia y seguridad de inclisiran en adolescentes con hipercolesterolemia familiar homocigótica confirmada genéticamente: resultados de la parte doble ciego controlada con placebo del ensayo aleatorizado ORION-13	17
• Evinacumab y reducción de la necesidad de aféresis de lipoproteínas en la hipercolesterolemia familiar homocigótica pediátrica: un estudio retrospectivo sobre colesterol LDL	21
• Aféresis de lipoproteínas: utilidad, resultados e implementación en la práctica clínica: una declaración científica de la American Heart Association	25

Autor

Dr. José Luis Díaz Díaz

Unidad de Medicina Interna del Hospital Abente y Lago, SERGAS. Investigador en el Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC)

PRESENTACIÓN. SUMARIO

La hipercolesterolemia familiar (HF) y, en especial, la hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) es un modelo natural que respalda, entre otros, la causalidad del colesterol ligado a proteínas de baja densidad o colesterol LDL (c-LDL) en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA). Tales complicaciones tienen lugar en esta población a menudo en las primeras tres décadas de la vida, incluso entre mujeres, tal y como muestra el primer artículo comentado, un abordaje según género de las diferencias en diagnóstico, tratamiento y aparición de ECVA realizado por la Colaboración Clínica Internacional de HFHo.

Aunque el genotipo condiciona el pronóstico cardiovascular en esta población, lo hace en buena parte, si no completamente, elevando de forma extrema el c-LDL desde el nacimiento y alcanzando rápidamente el límite de c-LDL “acumulado” para el desarrollo de ECVA. De ahí la importancia de actuar intensiva y precozmente sobre los niveles de c-LDL. Para ello contamos con terapias (estatinas, ezetimiba, ácido bempedoico, resinas e inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 –iPCSK9–) que actúan aumentando la expresión celular de receptores LDL (rLDL), también conocidas como terapias dependientes de rLDL, pues requieren de una actividad residual mínima del mismo para ser eficaces. En el grupo de no dependientes de rLDL se encuentran fármacos, como lomitapida o evinacumab, y la aféresis de lipoproteínas (AL), terapias que por su coste o complejidad quedan reservadas a sujetos con HFHo no respondedores a tratamientos previos.

Este es un campo todavía en investigación y del que presentamos cinco artículos adicionales. En el primero de ellos, con datos agrupados de tres ensayos en abierto en población adolescente con HFHo, evolocumab añadido a estatinas, con o sin ezetimiba, no mostró problemas de seguridad tras 18,2 meses de tratamiento, pero apenas modificó el c-LDL en sujetos tratados con AL (–2,9 %), aumentándolo (10,7 %) en quienes sí la recibían.

A continuación, se comentarán dos ensayos con inclisiran frente a placebo, también en población HFHo y con resultados variables, a pesar de reducir significativamente los niveles de PCSK9: en ORION-5 (adultos) el cambio porcentual corregido por placebo en el c-LDL plasmático desde el inicio hasta el día 150 fue del $-1,68\%$, y en ORION-13 (adolescentes, excluidas las variantes nulo/nulo y los tratados con AL) tal cambio hasta el día 330 fue del $-33,3\%$. Bien distinta es la efectividad de evinacumab en adolescentes con HFHo, tal y como muestra el siguiente estudio comentado (rango de descenso de c-LDL: $42,9-61,9\%$), con independencia de recibir o no AL, aunque no demostró disminuir la frecuencia de tal procedimiento. Y como, a pesar de todo, la AL sigue siendo una estrategia terapéutica vigente, el último artículo comentado se centra en el reciente posicionamiento científico de la American Heart Association sobre la utilidad, beneficios y aplicación clínica de la AL.

ARTÍCULOS DE INTERÉS

COLABORADORES CLÍNICOS INTERNACIONALES DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOCIGÓTICA. DIFERENCIAS EN EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y RESULTADOS CARDIOVASCULARES EN LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOCIGÓTICA EN FUNCIÓN DEL SEXO

SEX DIFFERENCES IN DIAGNOSIS, TREATMENT, AND CARDIOVASCULAR OUTCOMES IN HOMOZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

Mulder JWCM, Tromp TR, Al-Khnifsawi M, Blom DJ, Chlebus K, Cuchel M, et al. Sex Differences in Diagnosis, Treatment, and Cardiovascular Outcomes in Homozygous Familial Hypercholesterolemia. JAMA Cardiol. 2024;9(4):313-22.

RESUMEN

Antecedentes: desde una perspectiva de sexo, sabemos que las mujeres con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe) reciben un diagnóstico más tardío y un tratamiento insuficiente en comparación con los hombres, pero se desconoce si estas diferencias se dan en la HFHo.

Objetivo: investigar las diferencias entre sexos en cuanto a la edad del diagnóstico, los factores de riesgo, el tratamiento hipolipemiante y la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular aterosclerótica en pacientes con HFHo.

Métodos: los análisis por sexo para este estudio de cohorte retrospectivo se realizaron utilizando datos del registro de Colaboradores Clínicos Internacionales de HoFH e incluyeron pacientes que estaban vivos a partir de 2010, con recogida de datos entre 2016 y 2020.

Resultados: se incluyeron datos de 389 mujeres y 362 hombres, resultando similar la edad del diagnóstico (mediana: 13 frente a 11 años, respectivamente), los niveles de c-LDL sin tratamiento (media: 579 frente a 596 mg/dL, respectivamente) y la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, excepto el tabaquismo (14,3 % frente a 27,2 %, respectivamente). La prevalencia de infarto de miocardio (IM) fue menor en mujeres (8,0 %) que en hombres (16,3 %), pero la edad del primer infarto fue similar (media: 39 frente a 38 años). Los niveles de c-LDL con el tratamiento y el tipo de tratamiento hipolipemiante fueron similares en ambos sexos, en particular las estatinas (89,9 % frente a 91,1 %) y la aféresis de lipoproteínas (36,3 % frente a 38,8 %). Dieciséis años después del diagnóstico, las mujeres presentaron una incidencia acumulada de IM significativamente menor (5,0 % frente a 13,7 %; razón de riesgos 0,37; IC95 %: 0,21-0,66), aunque la diferencia no fue significativa para mortalidad cardiovascular y por todas las causas.

COMENTARIO

La ECVA constituye una de las principales causas de morbimortalidad a nivel mundial, siendo generalmente más frecuente y precoz en varones, aspectos que se han relacionado con una mayor prevalencia y peor control de los distintos factores de riesgo cardiovascular (FRCV). El análisis por sexo de estos mismos aspectos en población con HFHo puede resultar de gran interés para implementar o intensificar medidas preventivas.

Este no es el primer estudio que analiza tal aspecto, pero sí el que ha incluido un mayor número de individuos con HFHo. Con todo ello, los autores del presente estudio no encuentran diferencias relevantes entre hombres y mujeres respecto a la edad del diagnóstico de HFHo, la prevalencia de FRCV (salvo el tabaquismo), los niveles de c-LDL (sin o con tratamiento) o el tipo de terapia hipolipemiante recibida, aunque sí objetivan una menor prevalencia e incidencia de IM en mujeres, siendo también menor, aunque no significativa, la mortalidad cardiovascular y por todas las causas.

Estos resultados son congruentes con los de otros estudios más pequeños realizados igualmente en población con HFHo y difieren de los resultados de estudios en población con HFHe, estudios en los que las mujeres recibían hipolipemiantes con menor frecuencia y potencia, así como a edades más avanzadas, alcanzando objetivos de control de c-LDL en menor proporción de casos. Los autores justifican tales diferencias tanto por el hecho de que la expresión fenotípica de sujetos con HFHo pueda sensibilizar más a los profesionales médicos, con independencia de su tipología, respecto al tratamiento y sus objetivos, como por el hecho de que las personas con HFHo pudieran estar siendo tratadas en unidades más especializadas.

Finalmente, cabe destacar el dato relevante de que la edad del primer episodio de IM fue similar entre mujeres y varones con HFHo, dato que contrasta con el recogido en población general, donde el primer episodio de ECVA se retrasa de media unos 10 años en las mujeres, siendo dispares en ese sentido los resultados de los estudios realizados en población con HFHe. Una menor prevalencia de FRCV clásicos en las mujeres podría justificar esas diferencias por género en población general, y es probable que el peso del c-LDL acumulado en las primeras décadas de la vida en ambos géneros con HFHo supere al impacto de los otros FRCV durante ese periodo y atenúe las diferencias por sexo respecto a la edad del primer IM. Con el tiempo, las diferencias en cuanto a incidencia y prevalencia de IM se hacen patentes entre hombres y mujeres con HFHo, al igual que en población general, probablemente debido al peso creciente de los FRCV.

Los resultados del presente estudio avalan la intervención precoz con terapia hipolipemiante en población con HFHo y con independencia del género.

TRATAMIENTO CON EVOLOCUMAB EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOCIGÓTICA: DATOS AGRUPADOS DE TRES ESTUDIOS ABIERTOS

EVOLOCUMAB TREATMENT IN PEDIATRIC PATIENTS WITH HOMOZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA: POOLED DATA FROM THREE OPEN-LABEL STUDIES

Raal FJ, Hegele RA, Ruzza A, López JAG, Bhatia AK, Wu J, et al. Evolocumab Treatment in Pediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Pooled Data From Three Open-Label Studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2024;44(5):1156-64.

RESUMEN

Antecedentes: los pacientes pediátricos con HFHo presentan mayor riesgo de ECVA y dificultad para alcanzar los objetivos de c-LDL.

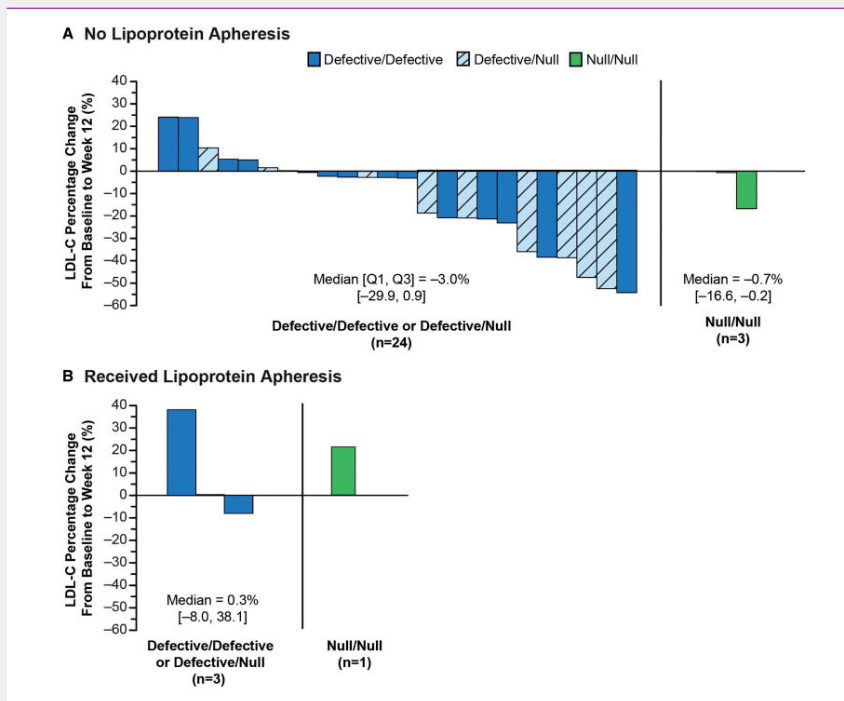
Objetivos: conocer la eficacia y seguridad a largo plazo de evolocumab en población pediátrica con HFHo.

Métodos: análisis post hoc agrupado de los estudios TAUSSIG, RAMAN y HAUSER-OLE en población con HFHo de 10 a 17 años, tratados en abierto con evolocumab 420 mg subcutáneo, mensual o quincenal, añadido a estatinas, con o sin ezetimiba. El criterio de valoración principal fueron los eventos adversos emergentes del tratamiento por cada 100 pacientes-año y el de eficacia fueron los cambios en los lípidos y PCSK9 desde el inicio hasta la semana 12.

Resultados: fueron incluidos 39 pacientes en el análisis agrupado (69,2 % varones y mediana de edad 13 años), el 79,5 % con variantes patogénicas de rLDL. Tras una mediana de exposición a evolocumab de 18,2 meses, los even-

tos adversos emergentes del tratamiento fueron infecciones de las vías respiratorias superiores (6,6 %), gripe (5,2 %) y acné (5,0 %). Excluyendo cuatro pacientes que recibieron AL, la mediana del cambio porcentual del c-LDL en la semana 12 respecto al valor inicial fue del -2,9 % (aumentó un 10,7 % en los que sí la recibían), aunque en el 42,9 % de los pacientes fue ≥ 15 % (figura 1). La actividad residual del rLDL no se asoció con una reducción del c-LDL.

Figura 1. Porcentaje de cambio de c-LDL hasta la semana 12 según función de rLDL



A: sin aféresis de lipoproteínas. B: con aféresis de lipoproteínas.

LDL-C o c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; rLDL: receptor de LDL; Q1: cuartil 1; Q3: cuartil 3.

Tomada de Raal FJ, Hegele RA, Ruzza A, López JAG, Bhatia AK, Wu J, et al. Evolocumab Treatment in Pediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Pooled Data From Three Open-Label Studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2024;44(5):1156-64.

COMENTARIO

El objetivo principal de este análisis agrupado de tres ensayos clínicos en pacientes pediátricos con HFHo fue evaluar la seguridad de evolocumab en esta población, y los resultados fueron congruentes con los de otros ensayos clínicos y estudios en la práctica clínica, mostrando buena tolerancia y ausencia de eventos adversos. Aunque el número de pacientes incluidos en el análisis fue relativamente pequeño ($n = 39$), este análisis es, hasta la fecha de su publicación, el informe más extenso sobre el uso de la terapia con iPCSK9 en pacientes pediátricos con HFHo e incluyó a 12 pacientes con HFHo del estudio HAUSER-OLE cuyos datos no se habían publicado previamente.

En un segundo plano, los autores destacan la amplia variabilidad de la respuesta hipolipemiente tras evolocumab en esta población que, aunque no se pudo relacionar con la actividad residual estimada del rLDL, estuvo muy condicionada por el genotipo, desde la falta de respuesta (variante nula/nula) hasta una reducción de c-LDL superior al 50 % en variantes con actividad residual del rLDL. Así mismo, señalan que, aunque la reducción general del c-LDL fue menor de lo esperado en comparación con los resultados observados en otros estudios en HFHo, superó al menos el 15 % en el 42,9 % de los pacientes que no estaban siendo tratados con AL, siendo esa barrera del 15 % el mínimo considerado como clínicamente relevante en el documento de consenso de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis (EAS, 2023).

En línea con el citado documento, los autores invitan a considerar el tratamiento con iPCSK9 en pacientes pediátricos con HFHo que no hayan respondido adecuadamente al tratamiento con estatinas de alta intensidad más ezetimiba, recalcando la necesidad de una estrecha monitorización de la respuesta hipolipemiente. En ese sentido, si el c-LDL se reduce en al menos un 15 % adicional, aconsejan que se continúe el tratamiento con iPCSK9. En caso contrario, recomiendan que se considere la introducción de terapias adicionales que actúen independientemente de la función del rLDL, como lomitapida o evinacumab, con o sin AL.

Además de la citada limitación del pequeño tamaño muestral, los autores señalan que solo 31 de los 39 pacientes tenían diagnóstico genético molecular confirmado de HFHo, mientras que los ocho pacientes restantes tenían un diagnóstico de HFHo basado únicamente en criterios clínicos, aunque la mediana del

cambio en el c-LDL en la semana 12 fue similar para los pacientes, independientemente de si presentaban evidencia genética o diagnóstico clínico de HFHo: $-2,8\%$ ($-21,7, 1,5$) frente a $-5,2\%$ ($-16,4, 14,2$), respectivamente.

Así pues, los autores recomiendan que en pacientes pediátricos con HFHo que no puedan alcanzar los objetivos de c-LDL con otros tratamientos, podría ser adecuado ensayar con un iPCSK9.

EFICACIA, SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD DE INCLISIRÁN EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOCIGÓTICA: RESULTADOS DEL ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO ORION-5

EFFICACY, SAFETY, AND TOLERABILITY OF INCLISIRAN IN PATIENTS WITH HOMOZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA: RESULTS FROM THE ORION-5 RANDOMIZED CLINICAL TRIAL

Raal F, Durst R, Bi R, Talloczy Z, Maheux P, Lesogor A, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Inclisiran in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Results From the ORION-5 Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2024;149(5):354-62.

RESUMEN

Antecedentes: el estudio de prueba de concepto ORION-2 demostró que inclisirán podría producir reducciones duraderas de c-LDL al añadirse a estatinas y ezetimiba en pacientes con HFHo.

Objetivos: conocer si hay diferencias entre inclisirán o placebo en el cambio porcentual del c-LDL plasmático desde el inicio del estudio hasta el día 150 en pacientes con HFHo.

Métodos: estudio de fase III, realizado en dos partes, en 56 pacientes adultos con HFHo y c-LDL plasmático > 130 mg/dl a pesar de dosis máximas toleradas de estatinas con o sin otras terapias hipolipemiantes. Se presentan los datos de la parte 1 (doble ciego, 6 meses) en la que los pacientes fueron aleatorizados 2:1 a recibir 300 mg de inclisiran o placebo; en la parte 2 (abierto, 18 meses), todos los pacientes recibieron inclisiran.

Resultados: la edad media de los pacientes fue de 42,7 años (60,7 % mujeres). El c-LDL plasmático medio fue de 294,0 mg/dl y 356,7 mg/dl entre los grupos de inclisiran y placebo, respectivamente. Con una elevada variabilidad en la respuesta (figura 1), el cambio porcentual corregido por placebo en el c-LDL plasmático de sujetos con HFHo desde el inicio hasta el día 150 fue del -1,68 % (IC95 %: -29,19 % a 25,83 %; $p = 0,90$). El cambio porcentual corregido por placebo en los niveles de PCSK9 para el mismo periodo fue del -60,6 % ($p < 0,0001$). No se observaron diferencias significativas entre los niveles de otros lípidos y lipoproteínas. Los eventos adversos no difirieron entre los grupos a lo largo del estudio.

COMENTARIO

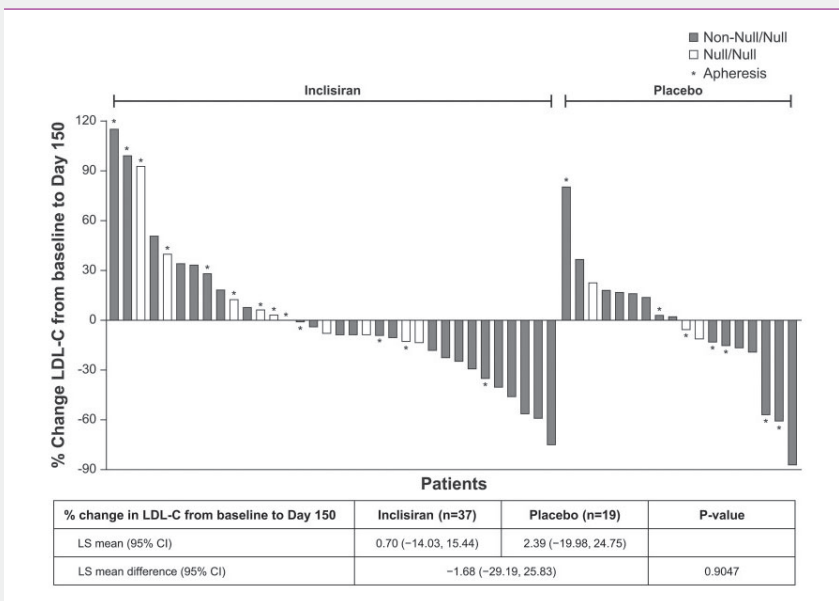
En el presente estudio realizado en población con HFHo, inclisiran no consiguió el objetivo primario de mostrar diferencia clínica o estadísticamente significativa en la reducción de c-LDL (-1,68 %) respecto a placebo, a pesar de que consiguió reducir los niveles de PCSK9 (diana terapéutica de inclisiran) de forma significativa y mantenida en el tiempo. Estos resultados contrastan con los del ensayo ORION-2 (reducción de c-LDL entre -17,5 % y -37 % en tres de los cuatro pacientes incluidos) y lo objetivado en pacientes con HFHe del ensayo ORION-9 (47,9 % de reducción de c-LDL).

Los argumentos que esgrimen los autores para explicar estos resultados negativos y la amplia variabilidad en la respuesta hipolipemiente observada en este estudio son varios:

- La magnitud de la respuesta hipolipemiente a terapias dependientes del rLDL está directamente relacionada, especialmente en sujetos con HFHo, con la función residual del rLDL, siendo mínima en HFHo (bialélica) con variantes nulo/nulo. Pues bien, como consecuencia del azar, los portadores

de tal genotipo fueron asignados en mayor proporción al grupo de inclisiran [n = 10 (27 %) versus n = 3 (15,8 %)], aunque el pequeño tamaño del estudio limitó cualquier análisis adicional de subgrupos.

Figura 1. Porcentaje de cambio de c-LDL hasta el día 150 según funcionalidad del rLDL



LDL-C o c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad.

Tomada de Raal F, Durst R, Bi R, Talloczy Z, Maheux P, Lesogor A, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Inclisiran in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Results From the ORION-5 Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2024;149(5):354-62.

- Buena parte de la variabilidad en la respuesta hipolipemiante a terapias dependientes de rLDL no es del todo conocida, incluso sujetos con la misma variante genética pueden mostrar resultados diferentes. En ese sentido, señalar que en el ensayo actual se incluyeron cinco pacientes en los que habían fracasado terapias previas basadas en anticuerpos monoclonales anti-PCSK9.

- Por último, aunque la proporción de pacientes a tratamiento con AL fue similar en ambos grupos (35,1 % en el grupo inclisiran frente a 36,8 % en el grupo placebo), es posible que la frecuencia de la aféresis y el impacto de los procedimientos realizados inmediatamente antes de la aleatorización pudieran haber reducido los valores basales de c-LDL y, por lo tanto, haber impedido observar diferencias de tratamiento entre los grupos de inclisiran y placebo (grupo de inclisiran 294,0 mg/dl y grupo placebo 356,7 mg/dl).

A la vista de los insatisfactorios resultados del presente estudio, los autores sugieren monitorizar estrechamente el efecto hipolipemiante de las terapias dirigidas a PCSK9 en población con HFHo, debiendo ser mantenidas en sujetos que responden (no se da una cifra concreta para validar la eficacia) o considerar, en caso contrario, un cambio a terapias alternativas que funcionen independientemente de la función del rLDL para un mayor control del c-LDL. Finalmente, los autores señalan a modo de “consuelo” que inclisiran fue bien tolerado y los hallazgos de seguridad coinciden con estudios previos y con el perfil de seguridad general, no habiéndose identificado nuevas señales de seguridad durante el estudio.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE INCLISIRÁN EN ADOLESCENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOCIGÓTICA CONFIRMADA GENÉTICAMENTE: RESULTADOS DE LA PARTE DOBLE CIEGO CONTROLADA CON PLACEBO DEL ENSAYO ALEATORIZADO ORION-13

EFFICACY AND SAFETY OF INCLISIRAN IN ADOLESCENTS WITH GENETICALLY CONFIRMED HOMOZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA: RESULTS FROM THE DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PART OF THE ORION-13 RANDOMIZED TRIAL

Wiegman A, Peterson AL, Hegele RA, Bruckert E, Schweizer A, Lesogor A, et al. Efficacy and Safety of Inclisiran in Adolescents With Genetically Confirmed Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Results From the Double-Blind, Placebo-Controlled Part of the ORION-13 Randomized Trial. *Circulation*. 2025;151(25):1758-66.

Antecedentes: diversos ensayos clínicos han demostrado que inclisirán es eficaz y bien tolerado en adultos con hiperlipidemia, pero no ha sido estudiado en menores de 18 años.

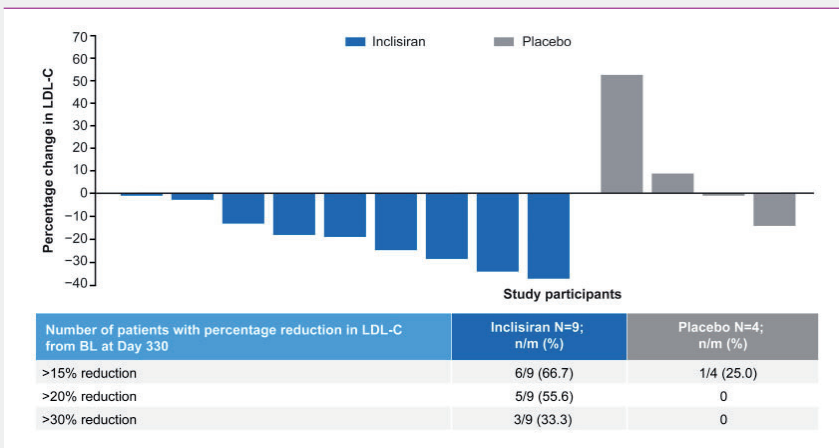
Objetivos: conocer si hay diferencias entre inclisirán o placebo en el cambio porcentual del c-LDL plasmático desde el inicio del estudio hasta el día 330 en adolescentes con diagnóstico genético de HFHo.

Métodos: estudio de fase III, realizado en dos partes, en 13 pacientes ≥ 12 a < 18 años con HFHo y c-LDL plasmático > 130 mg/dl a pesar de dosis máximas toleradas de estatinas con o sin otros hipolipemiantes. Se presentan los datos de la parte 1 (doble ciego, 12 meses) en la que los pacientes fueron

aleatorizados 2:1 a recibir 300 mg de inclisiran sódico o placebo; en la parte 2 (abierto, 12 meses), todos los pacientes recibieron inclisiran.

Resultados: la edad media de los pacientes fue de 14,8 años y el c-LDL basal medio fue de 272 mg/dl. El cambio porcentual medio ajustado a placebo en el c-LDL desde el inicio hasta el día 330 fue del $-33,3\%$ (IC95 %: $-59,2\%$ a $-7,3\%$). El 66,7 % de los pacientes tratados con inclisiran (25 % en el grupo placebo) lograron una reducción $> 15\%$ del c-LDL, y el 55,6 % logró una reducción $> 20\%$, ninguno en el grupo placebo (figura 1). El cambio porcentual corregido con placebo en los niveles de PCSK9 para el mismo periodo fue del $-60,2\%$ (IC95 %: $-79,8\%$ a $-40,7\%$). No se produjeron fallecimientos, eventos adversos graves ni interrupciones del tratamiento debido a los mismos.

Figura 1. Porcentaje de cambio de c-LDL hasta el día 330



LDL-C o c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad.

Tomada de Wiegman A, Peterson AL, Hegele RA, Bruckert E, Schweizer A, Lesogor A, et al. Efficacy and Safety of Inclisiran in Adolescents with Genetically Confirmed Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Results From the Double-Blind, Placebo-Controlled Part of the ORION-13 Randomized Trial. *Circulation*. 2025;151(25):1758-66.

COMENTARIO

ORION-13 es el primer estudio que evalúa la eficacia y seguridad de inclisiran en adolescentes con HFHo, mostrando resultados positivos en cuanto a reducción del c-LDL en pacientes con una actividad residual mínima de rLDL (se excluyeron portadores de alelo nulo/nulo) que estaban siendo tratados con estatinas a la dosis máxima tolerada (con o sin otras terapias hipolipemiantes), una buena tolerancia y hallazgos de seguridad que concuerdan con estudios previos en adultos de diferentes poblaciones.

Respecto a la eficacia, los autores hacen hincapié en que la diferencia intergrupal respecto a la reducción del c-LDL fue del $-33,3\%$, y que la reducción de al menos el 15% del c-LDL, valor considerado como clínicamente relevante en el documento de consenso de la EAS (2023), se consiguió en dos tercios de los pacientes, dato que sin duda podría ser trasladado a la práctica clínica. Esos resultados fueron consistentes y clínicamente significativos en todos los genotipos incluidos (rLDL heterocigoto compuesto defectuoso/defectuoso, rLDL heterocigoto compuesto nulo/defectuoso, homocigoto o bialélico y variantes de LDLRAP1). Los resultados negativos del ensayo ORION-5 en adultos con HFHo supusieron una piedra en el camino del desarrollo clínico de inclisiran, pero también una oportunidad para aprender de los errores, aprendizaje que condicionó el diseño de ORION-13 (también se excluyeron sujetos en tratamiento con AL) y a la que los autores adscriben buena parte del éxito en los resultados de eficacia.

Una fortaleza de esta primera parte del estudio ORION-13 reside en su diseño aleatorizado, controlado y doble ciego, primer estudio de estas características en población adolescente con HFHo que permite cuantificar con mayor precisión la eficacia hipolipemiente de inclisiran en esta población, a diferencia de los ensayos en abierto realizados previamente en esta misma población con evolocumab, alirocumab, evinacumab o lomitapida. En el terreno de las limitaciones, hay que destacar que fueron excluidos pacientes en los que se preveía que no iba a haber actividad residual del rLDL (genotipo nulo/nulo) y pacientes tratados con AL, criterios que pueden ir en detrimento de la aplicabilidad de tales resultados en la práctica clínica y que sin duda también ha influido en el pequeño tamaño de la muestra de estudio ($n = 13$), otra limitación del estudio que impide un análisis estadístico formal.

Los autores resaltan en sus conclusiones que los resultados de este estudio respaldan el uso de inclisiran como un tratamiento adicional potencialmente útil para adolescentes con HFHo y una actividad residual mínima de rLDL, y –añadimos– que no estén siendo tratados con AL.

EVINACUMAB Y REDUCCIÓN DE LA NECESIDAD DE AFÉRESIS DE LIPOPROTEÍNAS EN LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOCIGÓTICA PEDIÁTRICA: UN ESTUDIO RETROSPECTIVO SOBRE COLESTEROL LDL

EVINACUMAB AND REDUCED LIPOPROTEIN APHERESIS IN PEDIATRIC HOMOZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA: A RETROSPECTIVE STUDY ON LDL-C

Nigmann C, Neyer M, Draxler-Dworzak S, Baumgartner-Kaut M, Müller-Sacherer T, Arbeiter K, et al. Evinacumab and reduced lipoprotein apheresis in pediatric homozygous familial hypercholesterolemia: a retrospective study on LDL-C. *Atherosclerosis*. 2025;406:119234.

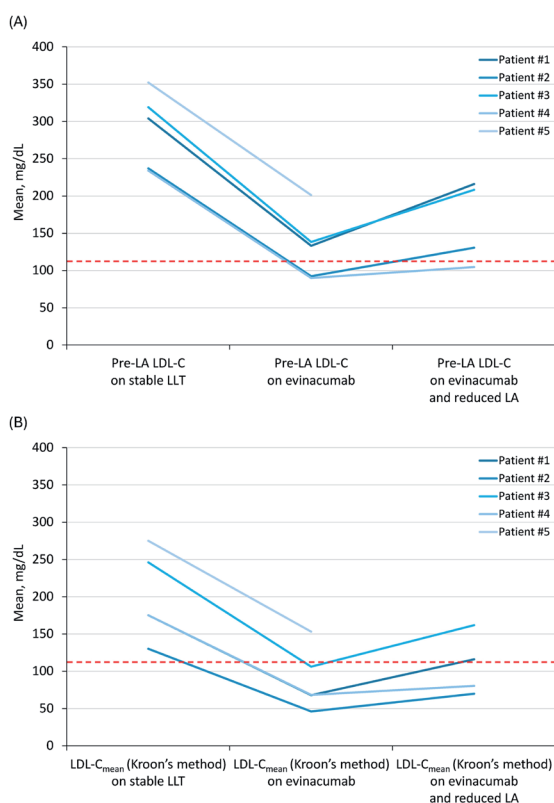
Antecedentes: la HFHo es un trastorno poco frecuente caracterizado por niveles muy elevados de c-LDL desde el nacimiento y alto riesgo de ECVA o muerte prematura, si no se trata. Evinacumab es un anticuerpo monoclonal dirigido a la proteína similar a la angiopoyetina 3 (ANGPTL3) que ofrece una vía independiente del rLDL para reducir el c-LDL.

Objetivos: evaluar el efecto de evinacumab sobre los niveles de c-LDL y su potencial para reducir la frecuencia de AL en niños y adolescentes con HFHo.

Métodos: estudio observacional retrospectivo, en un solo centro, de seis pacientes de 10 a 19 años con HFHo confirmada genéticamente que recibieron tratamiento con dosis estables de terapia hipolipemiante (THL) y evinacumab, con o sin AL, en la Universidad Médica de Viena.

Resultados: en la primera visita, los niveles de c-LDL oscilaron entre 521 y 870 mg/dl (13,5-22,5 mmol/l). Con THL estable más AL semanal, los niveles de c-LDL pre-AL fueron de 212 a 352 mg/dl (5,5-9,1 mmol/l) y, tras añadir evinacumab, se situaron entre 90 y 201 mg/dl (2,3-5,2 mmol/l). Al disminuir la frecuencia de AL (tres veces al mes), los niveles de c-LDL pre-AL descendieron un 53 %, entre 105-216 mg/dl (2,7-5,6 mmol/l), pero superando el objetivo de 115 mg/dl (3,0 mmol/l) en tres de cada cuatro pacientes, de manera que la reducción de la frecuencia de AL de semanal a tres veces al mes solo fue posible en un paciente (figura 1).

Figura 1. Cambio del c-LDL en cada paciente



COMENTARIO

En el presente estudio, evinacumab redujo significativamente los niveles de c-LDL pre y post-AL, pero solo logró una reducción sostenida de la frecuencia de AL en uno de los seis pacientes incluidos en el estudio, y la interrupción de la AL no fue posible en ningún caso. La recopilación de las variables de interés (THL estable, terapia con evinacumab, reducción de la frecuencia de AL) fue precisa y detallada durante las múltiples etapas del tratamiento.

Los hallazgos de la efectividad hipolipemiente de evinacumab (reducción sostenida de c-LDL superior al 59 %) son congruentes con los datos de eficacia hipolipemiente en ensayos clínicos previos, lo que respalda el papel de evinacumab como terapia eficaz independiente de rLDL. Los datos de tolerabilidad y seguridad en el presente estudio, con eventos adversos de leves a moderados y de baja frecuencia, también coinciden con los de los ensayos previos.

El criterio elegido para la disminución de la frecuencia o suspensión de la AL, un objetivo clave para mejorar la calidad de vida en niños y adolescentes con HFHo, se definió como un nivel del c-LDL pre-AL inferior al objetivo recomendado por la EAS (< 115 mg/dl o $< 3,0$ mmol/l). Y ese criterio es objeto de debate, no tanto por el valor del objetivo de c-LDL en sí mismo, que también lo es, sino por el momento en el que se realiza el análisis del c-LDL. En ese sentido, algunos autores recomiendan que se utilice para ello el c-LDL medio en el tiempo, calculado mediante la fórmula de Kroon, y ese ejercicio condicionó que se hiciera el intento de disminuir la frecuencia de AL en otros dos de los casos del estudio, volviendo finalmente a la frecuencia inicial en ambos pacientes al comprobar aumentos del c-LDL pre-AL del 41 % y 55 %, respectivamente, aumentos considerados intolerables por los autores del estudio, dada la existencia de aterosclerosis subclínica relevante y los potenciales riesgos asociados. Estos resultados contrastan con los de un estudio realizado en condiciones de práctica clínica habitual en población adulta con HFHo y en el que la mayoría de sujetos incluidos, tras recibir evinacumab y AL de forma conjunta durante 24 meses, pudieron suspender esta última durante los 12 meses siguientes, manteniendo la reducción significativa en los niveles de c-LDL observada en los primeros 24 meses de tratamiento.

Los autores enfatizan la necesidad de lograr y mantener reducciones óptimas de c-LDL en población con HFHo mediante la incorporación de protocolos

robustos de AL que, combinados con terapias adyuvantes como evinacumab, permitan alcanzar tales objetivos de control lipídico incluso con una frecuencia reducida de AL, aunque se necesita todavía más investigación para optimizar la integración de estas terapias en población infantil y adolescente con HFHo.

AFÉRESIS DE LIPOPROTEÍNAS: UTILIDAD, RESULTADOS E IMPLEMENTACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA: UNA DECLARACIÓN CIENTÍFICA DE LA AMERICAN HEART ASSOCIATION

EVINACUMAB AND REDUCED LIPOPROTEIN APHERESIS IN PEDIATRIC HOMOZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA: A RETROSPECTIVE STUDY ON LDL-C

Gianos E, Duell PB, Toth PP, Moriarty PM, Thompson GR, Brinton EA, et al. Lipoprotein Apheresis: Utility, Outcomes, and Implementation in Clinical Practice: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2024;44(12):e304-e321.

Antecedentes: a pesar de la disponibilidad de múltiples fármacos para reducir las lipoproteínas, algunos pacientes de alto riesgo de ECVA presentan hipercolesterolemia persistente y podrían requerir terapia no farmacológica, siendo la AL una opción terapéutica complementaria, poco utilizada, para la reducción del c-LDL y la lipoproteína(a), especialmente en niños y adultos con HF.

Objetivos: revisión de la historia de la AL, mecanismos de acción, datos de resultados cardiovasculares y renales, indicaciones y opciones de tratamiento.

Métodos: declaración científica de la American Heart Association respecto a la AL.

Resultados: tras una sesión, la AL reduce los niveles de lipoproteína(a) y c-LDL (65 %-85 %), de marcadores inflamatorios, factores protrombóticos, viscosidad sanguínea y mejora la disfunción endotelial y la perfusión miocárdica microvascular, por lo que podría modular el riesgo de ECVA. Datos de estudios observacionales prospectivos y retrospectivos sugieren disminución de la angina, estabilización y regresión de la placa, regresión de los xantomas y una reducción del 63 al 95 % en la incidencia de ECVA. Aunque clásicamente se ha utilizado en pacientes con HF, podría ser de utilidad en pacientes con ECVA y c-LDL por encima del objetivo (a pesar de las terapias máximas toleradas) o una elevación grave de lipoproteína(a). La AL generalmente es bien tolerada y tiene un perfil de seguridad favorable, aunque la relación coste-efectividad y los efectos sobre la calidad de vida son factores importantes a considerar en la toma de decisiones compartidas (figura 1).

COMENTARIO

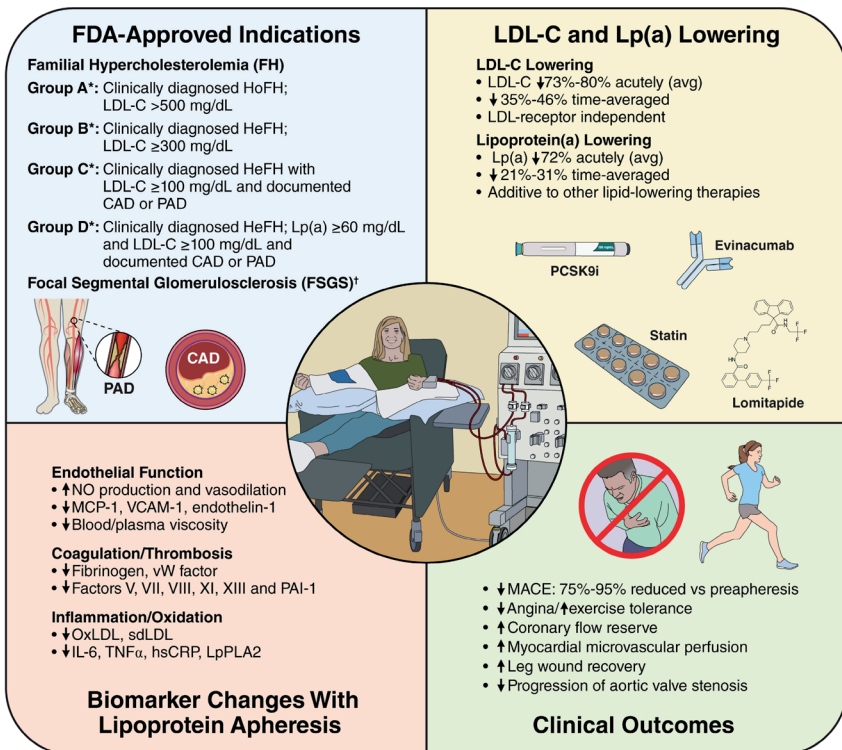
A pesar de las bondades reconocidas de la AL en cuanto a efectividad hipolipemiente y seguridad, los autores del documento hacen una llamada a la prudencia respecto al posible impacto sobre la reducción de la morbimortalidad por ECVA, dada la naturaleza observacional de la evidencia disponible, con estudios pequeños y no aleatorizados, donde no ha sido posible eliminar variables de confusión frecuentes en población con HFHo y que pudieran afectar al pronóstico cardiovascular. Se consideran, por tanto, necesarios nuevos estudios aleatorizados y controlados, así como grandes estudios observacionales que puedan sustanciar el impacto de la AL sobre el desarrollo de ECVA y sus complicaciones, especialmente cuando la AL es iniciada en edades pediátricas.

También es objeto de controversia en este campo (falta de evidencia) el inicio o mantenimiento de AL en mujeres embarazadas con HFHo y antecedentes de ECVA que retiran el tratamiento hipolipemiente durante dicho periodo o que mantienen niveles muy elevados de c-LDL a pesar de mantenerlo.

Los autores no son ajenos tampoco a las importantes barreras de acceso a la AL, con disponibilidad nula o limitada en muchos países, o en el mejor de los casos, gran distancia física entre los centros de referencia y los candidatos

al tratamiento, sin olvidar que el infradiagnóstico de la HF y los niveles elevados de lipoproteína (a) constituyen de por sí una barrera adicional para el tratamiento con AL. Los requerimientos de un centro de referencia incluyen personal entrenado (médico y enfermería), emplazamiento físico adecuado, dispositivo validado con suministros garantizados y un protocolo de derivación consensuado.

Figura 1. Aféresis de lipoproteínas: visión general y aspectos claves



Tomada de Gianos E, Duell PB, Toth PP, Moriarty PM, Thompson GR, Brinton EA, et al. Lipoprotein Apheresis: Utility, Outcomes, and Implementation in Clinical Practice: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2024;44(12):e304-e321.

Por último, se plantea la necesidad de integrar en los resultados de salud la perspectiva de los pacientes tratados con AL, a menudo difícil de compartir objetivamente. En ese sentido, sabemos que los datos sobre la retención de pacientes tratados con AL, los efectos en la calidad de vida o las estrategias para mejorar la adherencia a largo plazo son limitados. Se hace necesario recordar, por tanto, que hay importantes desafíos asociados al tratamiento con AL y que pudieran presentarse como barreras para la atención, incluyendo la frecuencia quincenal, el impacto sobre la esfera laboral, los costes asociados (desplazamientos desde larga distancia...) o las preocupaciones sobre la seguridad. Además, la poca investigación en este campo tiene importantes limitaciones, como la ausencia de grupos de control que no se sometan a AL, los cortos periodos de seguimiento para valorar retención y adherencia, el desconocimiento de los efectos de los determinantes sociales de la salud o del impacto de la AL sobre la salud en general (hospitalizaciones, procedimientos diagnósticos e intervencionistas, cirugías, eventos cardiovasculares, discapacidad y muerte).



Accede al video
ArterioTrends
N.° 9

Patrocinado por:

ultragenyx